

Oncologiedagen 2012 voor Nederland en Vlaanderen

Programma en Samenvattingen



**8 en 9 november 2012
Hotel en Congrescentrum
Papendal, Arnhem**

Georganiseerd door:
Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
in samenwerking met
de Belgische Vereniging voor Medische Oncologie



Voor behandelaren
van oncologiepatiënten.

Roche Oncology
www.roccheoncology.nl

Gastro-enterologie

Haemato-oncologie

Mammacarcinoom

Pulmoncology

Ovariumcarcinoom

Melanoom



*Alles op
één plek*

Registreren?

De 1-2-3 voor Rocheoncology.nl

- 1 Ga naar www.roccheoncology.nl en sluit u aan.
- 2 Na controle van uw gegevens ontvangt u (meestal binnen één werkdag) uw inlogcode.
- 3 Login op www.roccheoncology.nl en vind wat u zoekt.

Roche4U Services

Gratis (patiënt-) materialen
zoals brochures, publicaties
en slide decks

(Geaccrediteerde) nascholingen

Direct te downloaden high
resolution afbeeldingen

Up-to-date informatie over
klinische studies

Internationale congressen

De informatie op deze site is bedoeld voor internist oncologen, hematologen en andere specialisten werkzaam binnen de onco- en hematologie en hen die daarvoor in opleiding zijn. Roche behoudt zich het recht voor om registraties zonder opgaaf van reden te weigeren.



Programmacommissie

Dr. P.C. de Jong, voorzitter
Dr. L.V. Beerepoot
Prof. dr. V.F.J. Cocquyt
Prof. dr. J. De Grève
Prof. dr. W.R. Gerritsen
Prof. dr. J.A. Gietema
Dr. J.E.A. Portielje
Dr. E. Siemerink
Dr. T. Vlasveld
Prof. dr. E.E. Voest
Prof. dr. H. Wildiers



Congressecretariaat

Congress Care
Postbus 440
5201 AK 's-Hertogenbosch
Nederland
Tel +31 (0)73 - 690 14 15
info@congresscare.com
www.congresscare.com



www.nvmo.org





Samen werken aan een gezondere wereld



Voorwoord

Van harte welkom op de Oncologiedagen voor Nederland en Vlaanderen

De Oncologiedagen zijn uitgegroeid tot de belangrijkste ontmoetingsplaats van medisch oncologen in Nederland en Vlaanderen. Het toenemend aantal belangstellenden en de positieve reacties onderstrepen het belang van deze bijeenkomst. Dit jaar hebben de Oncologiedagen ook een bijzonder tintje vanwege het 15-jarig bestaan van de NVMO. Thema's die aansluiten bij de dagelijkse praktijk vormen de ruggengraat van de Oncologiedagen. Daarnaast is er ook dit jaar weer extra aandacht voor nieuw onderzoek vanuit de academische centra: vier centra in Nederland en Vlaanderen brengen vooraanstaand nieuw onderzoek voor het voetlicht.

Vaste programmaonderdelen zijn tumoren van de tractus digestivus en het mammacarcinoom. Daarnaast komen dit jaar onder andere ontwikkelingen bij de behandeling van de galblaas, het ovariumcarcinoom, het prostaatcarcinoom en neurologische complicaties van oncologische therapie. De supportieve care sessie behandelt personalised cancer treatment, pijnstilling bij kanker en compliance van orale kankertherapie.

Nieuw dit jaar is een parallel programma voor Nederlandse onderzoeksgroepen. Hierin zullen zij u informeren over de ontwikkelingen in hun lopend onderzoek. Dit programma staat gepland op donderdag 8 november en vindt plaats in de Sydneyzaal.

Nieuwe ontwikkelingen komen ook aan bod bij de proefschriftprijzen en de uitreiking van de Pieter de Mulder prijs. Dit jaar zullen er tijdens de interactieve sessie – onder leiding van experts – 3 casus worden bediscussieerd.

Doelgroep

De cursus is bedoeld voor internisten, medisch oncologen en andere specialisten die zich toeleggen op de behandeling van kanker. Daarnaast ook voor arts-assistenten in opleiding, die betrokken zijn bij de behandeling van patiënten met kanker. Evenals vorig jaar wordt op de woensdagmiddag een nascholingsbijeenkomst georganiseerd speciaal door en voor AIOS in opleiding tot medisch oncoloog.

Programma

DONDERDAG 8 NOVEMBER 2012

9.55 **Opening door de voorzitter**
P.C. de Jong, medisch oncoloog, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

Tractus digestives

Voorzitters: C.J.A. Punt & T. Vlasveld

10.00 **Complete remissie na chemoradiatie bij het rectumcarcinoom: wel of geen chirurgie?**
C.A.M. Marijnen, radiotherapeut, LUMC, Leiden

10.20 **Is adjuvante chemotherapie na radiochemotherapie voor rectumcarcinoom nodig of nuttig?**
K. Geboes, maag- darm- leverarts, UZ Gent

10.40 **Galblaas en galwegen - chirurgische aanpak**
T.M. van Gulik, chirurg, AMC, Amsterdam

11.00 **Galblaas en galwegen - medisch oncologische aanpak**
M.P.J.K. Lolkema, medisch oncoloog, UMCU, Utrecht

11.20 **Koffie- theepauze**

Capita Selecta

Voorzitters: E. Boven & J.A. Gietema

11.50 **HIPEC bij ovariumcarcinoom**
W. van Driel, gynaecoloog, NKI-AvL, Amsterdam

12.10 **Prostaatacarcinoom: worden de nieuwe middelen gegeven door de uroloog of de oncoloog?**
R.J.A. van Moorselaar, uroloog, VUmc, Amsterdam

12.30 **Chemotherapie-geïnduceerde neuropathie**
J.L.M. Jongen, neuroloog, Erasmus MC, Rotterdam

Sydneyzaal **Parallel sessie I - Nieuws uit de onderzoeksgroepen**

Blik op de toekomst

Voorzitters: E.E. Voest & J.J.M. van der Hoeven

11.50 **Nieuw en lopend onderzoek, een update**
E. van der Wall, BOOG (Borstkanker Onderzoek Groep)

12.10 **Personalised cancer treatment**
E.E. Voest, WIN-O (Werkgroep Immunotherapie Nederland voor Oncologie)

12.30 **Klinische studies op het gebied van colorectaalcarcinoom, een update**
C.J.A. Punt, DCCG (Dutch Colorectal Cancer Group)

12.50 **Lunch**

Capita Selecta

Voorzitters: L.V. Beerepoot & W.R. Gerritsen

- 13.50 De behandeling van hersenmetastasen. Hoever gaan we?
Ch. Vecht, neuro-oncoloog, MC Haaglanden, Den Haag
- 14.10 Systeemtherapie bij blaascarcinoom, wat brengt de toekomst?
S. Rottey, medisch oncoloog, UZ Gent
- 14.30 Adjuvante therapie bij oudere patiënten; balanceren tussen over- en onderbehandeling
J.E.A. Portielje, medisch oncoloog, Haga Ziekenhuis, Den Haag

Sydneyzaal

Parallel sessie 2 - Nieuws uit de onderzoeksgroepen Blik op de toekomst

Voorzitters: E.E. Voest & J.J.M. van der Hoeven

- 13.50 Nieuw en lopend onderzoek, een update
J.A. Gietema, DUOS (Dutch Uro-Oncology Studygroup)
- 14.10 Onderzoek in de gynaecologische oncologie een uitweiding en een uitbreiding
P.B. Ottevanger, DGOG (Dutch Gynaecological Oncology Group)
- 14.30 Nieuw en lopend onderzoek, een update
D.J. Richel, DOCG (Dutch Oesophageal Cancer Group)

15.00

Koffie- theepauze

Onderzoek van eigen bodem

Voorzitters: W.T.A. van der Graaf & S. Van Belle

Presentaties van top onderzoek van de volgende UMC's:

- 15.30 Invloed van roken op de farmacokinetiek en toxiciteit van behandeling met paclitaxel en docetaxel
A.-J.M. de Graan, Erasmus MC, Rotterdam
- 15.50 Kan G-CSF doelmatiger worden ingezet?
M.J.B. Aarts, MUMC+, Maastricht
- 16.10 Immunologisch monitoren van prostaatkankerpatiënten behandeld met immuuntherapie
T. de Gruij, VUmc, Amsterdam
- 16.30 Androgeen receptor genamplificatie in prostaatkanker
Ch. Van Praet, UZ Gent
- 16.50 Discussie

17.00

Koffie- theepauze

Interactieve casuïstiek sessie

Voorzitters: V.F.J. Cocquyt & W.T.A. van der Graaf

- 17.20 3 casus worden gepresenteerd onder leiding van een discussant.
Een panel zal reflecteren.

18.20

Aperitief & Diner

VRIJDAG 9 NOVEMBER 2012

8.00 Ledenvergadering Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)

Beleid

Voorzitter: P.C. de Jong

9.30 Wordt kanker behandelen onbetaalbaar?
L. Annemans, gezondheidseconoom, UZ Gent

10.00 Kosten van dure geneesmiddelen in de oncologie: zitten we in een spagaat?
A.J. Gelderblom, voorzitter NVMO

Personalised cancer treatment

Voorzitters: J.E.A. Portielje & W.R. Gerritsen

10.30 Kankerbehandeling op maat
J.H.M. Schellens, medisch oncoloog, NKI-AvL, Amsterdam

Supportive care

Voorzitters: J.E.A. Portielje & W.R. Gerritsen

10.50 Pijnstilling bij kanker. Gebruik van nieuwe toedieningsvormen morfinomimetica
W.W.A. Zuurmond, anesthesioloog, VUmc, Amsterdam

11.10 Uitdagingen in de begeleiding van patiënten die behandeld worden met orale antikanker geneesmiddelen
P. Wolter, medisch oncoloog, UZ Leuven

11.30 **Koffie- theepauze**

Nieuwe ontwikkelingen

Voorzitters: A.J. Gelderblom & V.C.G. Tjan-Heijnen

12.00 Uitreiking Pieter de Mulder prijs

12.10 Winnaars van het Oncologieproefschrift van het jaar

12.40 15 jaar Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
Th. Wagener, oud-voorzitter NVMO

13.00 **Lunch**

Mammacarcinoom

Voorzitters: V.F.J. Cocquyt & E. Siemerink

14.00 Triple negative borstkanker: andere ziekte met andere behandelingen?
S.C. Linn, medisch oncoloog, NKI-AvL, Amsterdam

14.20 Is er plaats voor bifosfonaten in de adjuvante behandeling van borstcarcinoom?
V.F.J. Cocquyt, medisch oncoloog, UZ Gent

14.40 Is lobulair carcinoom een andere ziekte dan ductaal carcinoom?
V.C.G. Tjan-Heijnen, medisch oncoloog, MUMC, Maastricht*

15.10 Adjuvante hormonale therapie bij vrouwen jonger dan 40 jaar met een hormoongevoelig mammacarcinoom
J.W.R. Nortier, medisch oncoloog, LUMC, Leiden

15.30 **Sluiting**
A.J. Gelderblom, voorzitter NVMO

Overzicht sprekers, voorzitters en commissieleden

Dr. M.J.B. Aarts
MUMC+
Medische Oncologie
Postbus 5800
6202 AZ Maastricht, Nederland

Prof.dr. L. Annemans
Ugent
Maatschappelijke Gezondheidskunde
De Pintelaan 185
9000 Gent, België

Dr. L.V. Beerepoot
St. Elisabeth Ziekenhuis
Interne Geneeskunde
Postbus 90151
5000 LC Tilburg, Nederland

Prof. dr. E. Boven
VUmc
Medische Oncologie
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam, Nederland

Prof.dr. V.F.J. Cocquyt
Ugent
Medische Oncologie
De Pintelaan 185
9000 Gent, België

Prof.dr. J. De Grève
UZ Brussel
Medische Oncologie
Laarbeeklaan 101
1090 Brussel, België

Dr. W. van Driel
NKI-AvL
Gynaecologie
Postbus 90206
1006 BE Amsterdam, Nederland

Prof.dr. K. Geboes
Ugent
Maag-, darm- en leverziekten
De Pintelaan 185
9000 Gent, België

Prof. dr. A.J. Gelderblom
LUMC
Medische Oncologie
Postbus 9600
2300 RC Leiden, Nederland

Prof. dr. W.R. Gerritsen
UMC St Radboud
Medische Oncologie
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen, Nederland

Prof. dr. J.A. Gietema
UMCG
Medische Oncologie
Postbus 30001
9700 RB Groningen, Nederland

Prof.dr. W.T.A. van der Graaf
Medische Oncologie
UMC St Radboud
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen, Nederland

Drs. A.-J.M. de Graan
Erasmus MC
Oncologisch Centrum – Daniël Den Hoed
Postbus 2440
3000 CA Rotterdam, Nederland

Drs. T. de Gruijl
VUmc
Medische Oncologie
Postbus 5707
1007 MB Amsterdam, Nederland

Prof.dr. T.M. van Gulik
AMC
Heelkunde
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam, Nederland

Prof.dr.ir. J.J.M. van der Hoeven
LUMC
Klinische Oncologie
Postbus 9600
2300 RC Leiden, Nederland

Dr. P.C. de Jong
St. Antonius ziekenhuis
Medische Oncologie
Postbus 2500
3430 EM Nieuwegein, Nederland

Dr. J.L.M. Jongen
Erasmus MC
Neurologie
Postbus 2440
3000 CA Rotterdam, Nederland

Prof.dr. S.C. Linn
NKI-AvL
Moleculaire Pathologie
Postbus 90206
1006 BE Amsterdam, Nederland

Dr. M.P.J.K. Lolkema
UMCU
Laboratorium voor Medische Oncologie
Postbus 85500
3508 GA Utrecht, Nederland

Prof.dr. C.A.M. Marijnen
LUMC
Radiotherapie
Postbus 9600
2300 RC Leiden, Nederland

Prof.dr. R.J.A. van Moorselaar
VUmc
Urologie
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam, Nederland

Prof.dr. J.W.R. Nortier
LUMC
Medische Oncologie
Postbus 9600
2300 RC Leiden, Nederland

Dr. P.B. Ottevanger
UMC St Radboud
Medische Oncologie
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen, Nederland

Dr. J.E.A. Portielje
Haga Ziekenhuis
Medische Oncologie
Postbus 40551
2504 LN Den Haag, Nederland

Prof. dr. C.J.A. Punt
AMC
Medische Oncologie
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam, Nederland

Prof.dr. D.J. Richel
AMC
Medische Oncologie
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam, Nederland

Prof.dr. S. Rottey
UZ Gent
Medische Oncologie
De Pintelaan 185
9000 Gent, België

Prof.dr. J.H.M. Schellens
NKI-AvL
Medische Oncologie
Postbus 90206
1006 BE Amsterdam, Nederland

Dr. E. Siemerink
ZGT
Medische Oncologie
Postbus 7600
7600 SZ Almelo, Nederland

Prof.dr. V.C.G. Tjan-Heijnen
MUMC+
Medische Oncologie
Postbus 5800
6202 AZ Maastricht, Nederland

Prof.dr. S. Van Belle
UZ Gent
Medische Oncologie
De Pintelaan 185
9000, Gent, België

Dr. Ch. Van Praet
UZ Gent
Medische Oncologie
De Pintelaan 185
9000, Gent, België

Dr. Ch.J. Vecht
MC Haaglanden
Neuro-oncologie
Postbus 432
2501 CK Den Haag, Nederland

Dr. T. Vlasveld
Bronovo Ziekenhuis
Interne Geneeskunde
Postbus 96900
2509 JH Den Haag, Nederland

Prof. dr. E.E. Voest
UMCU
Medische Oncologie
Postbus 85500
3508 GA Utrecht, Nederland

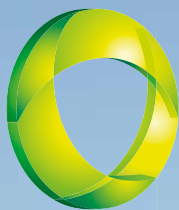
Prof.dr. D.J.Th. Wagener
Emeritus Hoogleraar Medische Oncologie
Malde, Nederland

Prof.dr. E. van der Wall
UMCU
Medische Oncologie
Postbus 85500
3508 GA Utrecht, Nederland

Prof.dr. H. Wildiers
UZ Leuven
Medische Oncologie
Herestraat 49
3000 Leuven, België

Dr. P. Wolter
UZ Leuven
Medische Oncologie
Herestraat 49
3000 Leuven, België

Prof.dr. W.W.A. Zuurmond
VUmc
Pijnbestrijding & Palliatieve Zorg
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam, Nederland



Zytiga[®]
abirateronacetaat



**vergoeding
vanaf
1 april 2012***

ZYTIGA[®] voor de behandeling van gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker bij volwassen mannen bij wie de ziekte progressief was tijdens of na een chemotherapieschema op basis van docetaxel.^{1,2}

* Voor vergoedingsvoorwaarden neem contact op het customer service center : ☎ 0800-242 42 42

1. Summary of product characteristics, Date: 30/08/2012.

2. de Bono JS et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011; 364: p1995-2005

© Janssen-Cilag B.V. – September 2012 – 008524

Janssen-Cilag B.V.

janssen 
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF *Johnson & Johnson*

Hoofdsponsors

AMGEN

 Bristol-Myers Squibb

gsk GlaxoSmithKline

janssen 
PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson

Merck Serono

 **NOVARTIS**
ONCOLOGY

Pfizer Oncology

Roche


SANOFI

Exposanten

Amgen
Astra Zeneca
Bayer
Bristol-Myers Squibb
Celgene
Eisai
Fresenius-Biotech
GlaxoSmithKline
Janssen
Medix Publishers
Merck Serono
Merck Sharp & Dohme
Nordic Pharma
Novartis
Pfizer
PharmaMar
Pierre Fabre
ProStrakan
Roche
Sanofi
Takeda
Teva
Therabel
Vifor Pharma

Algemene informatie

Datum Donderdag 8 en vrijdag 9 november 2012

Locatie Hotel en Congrescentrum Papendal
Papendallaan 3 (ingang Amsterdamseweg)
6816 VD Arnhem
Tel. +31 (0)26 - 483 79 11
www.papendal.nl

Accreditatie

De Oncologiedagen 2012 zijn geaccrediteerd door de:

- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) met 11 punten
- Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO) met 11 punten
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH) met 10 punten

De Belgische Vereniging voor Medische Oncologie (BSMO) zal zorgdragen voor accreditatie in België.

Webcast

De Oncologiedagen 2012 worden integraal (beeld, geluid en slides) opgenomen en achteraf beschikbaar gesteld op internet (www.nvmo.org)

Kosten (incl. programma- abstractboek, koffiepauzes, lunches en diner op donderdagavond)

	Vanaf 24 september 2012	1-dagsregistratie
Medisch specialisten	EUR 290	EUR 170
Aio/Anio	EUR 210	EUR 170
Overige deelnemers	EUR 500	EUR 350

Aios en Anios dienen een verklaring van hun opleider/werkgever te kunnen overhandigen.

Annulering

Bij ontvangst van uw schriftelijke annulering vóór zondag 23 september 2012 vindt restitutie plaats onder aftrek van EUR 35 administratiekosten. Na deze datum kan geen restitutie meer plaatsvinden.

Papendal taxi:

U kunt tegen gereduceerd tarief de Papendal taxi naar Station Arnhem reserveren via de hotelbalie van Papendal.

Inlichtingen

Voor programma inhoudelijke informatie:

Dr. P.C. (Paul) de Jong

St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

e-mail: p.jong@antoniusziekenhuis.nl

Voor alle overige informatie:



Congress Care
Postbus 440



5201 AK 's-Hertogenbosch
Nederland

Tel: +31 (0)73 - 690 14 15

e-mail: info@congresscare.com

www.congresscare.com

Sponsors NVMO



Nieuw medicijn borstkanker stap voorwaarts

Bron: De Telegraaf, 2 augustus 2012.

Bij endocriene resistentie geeft Afinitor in combinatie met exemestaan een progressievrije overleving van 11 maanden met behoud van kwaliteit van leven.¹

*Voor volledige indicatie en productinformatie zie verkorte SmPC elders in dit blad.

Afinitor. Nu geregistreerd voor gemetastaseerde hormoonongevoelige borstkanker bij postmenopauzale vrouwen die HER2- zijn.²


AFINITOR[®] VERLEGT GRENZEN
everolimus

JEVTANA

EEN STAP VERDER



OVERLEVING VAN PROSTAATCARCINOOM NEEMT VERDER TOE



Verbeter met Jevtana[®] de overleving van patiënten met gemetastaseerd hormoonresistent prostaatcarcinoom **dat niet (meer) reageert op docetaxel.**

- Mediane overleving neemt toe van 12,7 maanden naar 15,1 maanden¹
- Behoud van performance status^{1,2}
- Pijnrespons vergelijkbaar met mitoxantron²
- Hanteerbare bijwerkingen; beperkte neuropathie^{1,2}

¹ De Bono et al. The Lancet 2010; 376:1147-1154

² Oudard et al. Ann Oncol 2010, Abstract 871PD

Voor verkorte productinformatie zie elders in dit blad.



De kracht van Amgen Oncology™

Amgen streeft er naar patiënten te helpen, door inzet van wetenschap en biotechnologie in de ontwikkeling van therapieën, om de gezondheid van patiënten te verbeteren of zelfs hun levens te redden.



attack



defend



transform

XGEVA™
(denosumab)

Neulasta®
(pegfilgrastim)

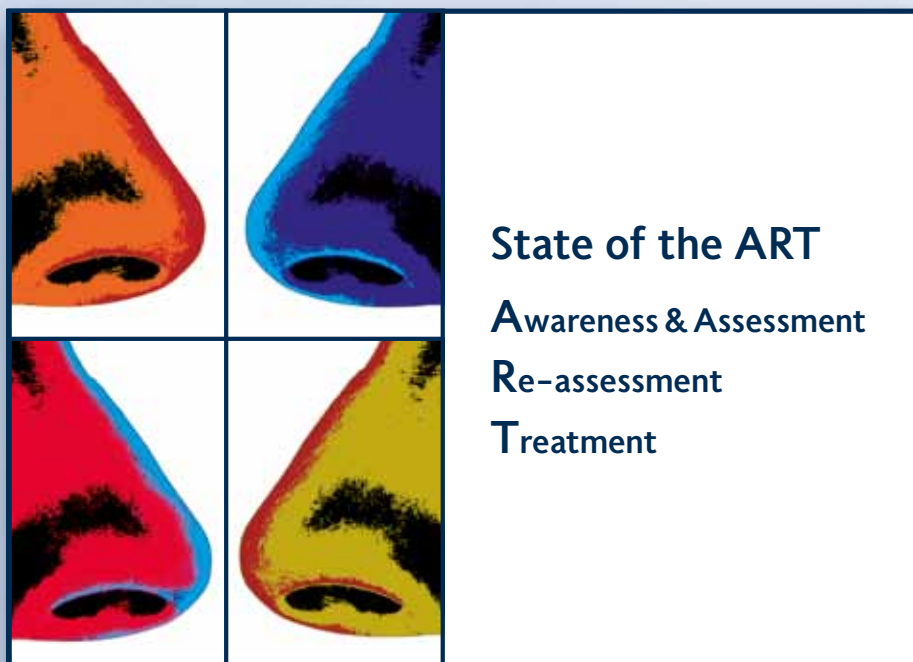
Aranesp®
(darbepoetin alfa)

Vectibix™
(panitumumab)

Nplate®
romiplostim

prolia™
denosumab

Een **punt** maken van pijn



Intranasale fentanyl SPRAY
INSTANYL®



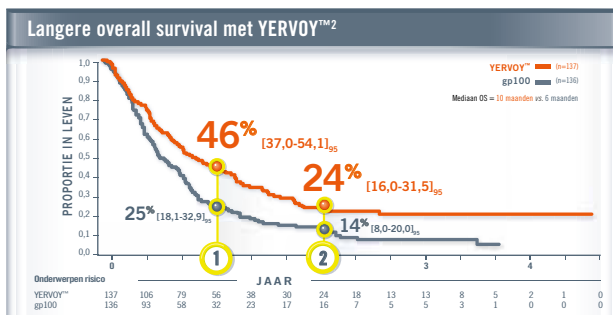
HET NIEUWSTE SNUFJE
TEGEN DOORBRAAKPIJN BIJ KANKER

- ▶ Snel^{1,3,4}
- ▶ Kortwerkend^{2,3}
- ▶ Eenvoudig⁴

De Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) heeft een positief besluit genomen om YERVOY™ (ipilimumab) aan de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen toe te voegen.¹

YERVOY™ (ipilimumab) is geïndiceerd voor de behandeling van (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom in een gevorderd stadium bij volwassenen die al eerder behandeld zijn²

YERVOY™: het eerste geregistreerde geneesmiddel dat significant overlevingsvoordeel op lange termijn geeft bij voorbehandeld melanoom in een gevorderd stadium*³



Gebaseerd op Hodi FS *et al.* 2010.

YERVOY™ is een nieuwe T-cel-activerende behandeling die het immuunsysteem activeert om tumorcellen te vernietigen²

- YERVOY™ remt specifiek het inhiberende signaal van CTLA-4 (cytotoxische T-lymfocyt antigeen-4) om de T-celgebonden immuunrespons op tumoren te versterken.^{2,4}

Raadpleeg voor belangrijke veiligheidsinformatie de Samenvatting van de Productkenmerken van YERVOY™ of ga naar www.b-ms.nl



Bristol-Myers Squibb

*In een gerandomiseerd, gecontroleerd fase 3-onderzoek.

1. www.nza.nl: http://www.nza.nl/regelgeving/circulaires/ziekenhuiszorg/CI_12_72c. 2. YERVOY™ Samenvatting van de Productkenmerken, juni 2012.

3. Hodi FS *et al.* *N Engl J Med.* 2010;363(8):711-723. 4. Fong L, Small EJ. *J Clin Oncol.* 2008;26(32):5275-5283.

YERVOY™
(ipilimumab)
concentraat voor oplossing voor infusie

**Samenvattingen voordrachten
Donderdag 8 november 2012**

Complete remission after chemoradiotherapy for rectal cancer: yes or no surgery?

C.A.M. Marijnen, LUMC, Leiden

For rectal cancer, TME surgery provides excellent local control, but also causes serious morbidity, both in the short run as well as in the long run. Less invasive surgical techniques, such as local excision or transanal endoscopic microsurgery (TEM) have shown promising results in the treatment of early rectal cancer, although TME surgery generally will provide better local control. However, especially in elderly patients and patients prone to undergo an abdominal perineal resection, the morbidity and mortality of TME surgery should be carefully weighed against the increased local recurrence risks of less invasive surgery or even refraining of surgery.

In patients with more locally advanced rectal cancer, preoperative chemoradiotherapy has been used to achieve downstaging of those tumours, enabling radical surgery afterwards. Following preoperative chemoradiotherapy, a pathological complete response (pCR), defined as no residual viable tumour cells, can be observed in the resection specimen. Patients with histological confirmation of a pCR have favourable long term outcomes (1), and intuitively it seems unlikely that patients whose cancer has already been sterilized would benefit from subsequent radical surgery. A number of retrospective series from the group of Habr-Gama suggests that observation of patients that achieved a complete clinical response (cCR) yields similar survival rates to those patients that have been operated (2). Recently, a paper by Maas et al. showed similar results in 21 patients who were not operated after a cCR (3), but others could not confirm these data. One of the underlying problems, is the identification of patients with a complete clinical response. A review summarizing both cCR and pCR rates in patients treated with chemoradiotherapy before surgery, demonstrated that a cCR was only confirmed to be a pCR in 36% of the patients, demonstrating the difficulty of reliable staging after chemoradiotherapy (4). In addition, cCR and pCR rates vary enormously in literature and this might be due to initial tumour stage, the interval between radiotherapy and surgery, the dose of radiotherapy, the type of chemotherapy and the used definitions of both cCR and pCR. One might therefore question, whether the advocated wait and see policy for patients with a cCR is safe in the day-to-day practice. Possibly, histopathological confirmation of the tumour response by transanal endoscopic microsurgery (TEM) is a safe compromise. From literature, it is well known that patients with a ypT0 have a very low risk of lymph node involvement. For ypT1 patients, the risk of lymph node involvement is around 5-10%, possibly still justifying a local approach instead of a conventional resection. With the use of TEM as a diagnostic tool after chemoradiotherapy, the likelihood of misinterpreting the tumour response decreases considerably. A disadvantage, however, is the generation of a scar in the mucosal wall, hampering the clinical evaluation of the original tumour bed.

For early rectal cancer (T1N0), the only trial randomizing between TEM and anterior resection (AR) demonstrated a local control rate of 100% in the AR group 95.8% in the TEM group (5). Similar local control rates have been described in a number of retrospective studies. Based on these results, TEM has become a widely accepted treatment modality for selected cT1N0 rectal cancers.

For T2 and T3 tumours results of TEM surgery are less satisfactory, even when combined with postoperative (chemo)radiotherapy. In this group, local recurrence rates vary from 10 to 36%, suggesting that postoperative chemoradiotherapy is incapable of eradicating possible lymph node involvement. More promising is the combination of preoperative (chemo)radiotherapy with TEM surgery. Only one small randomized trial has been performed for low-lying T2N0 tumours with no difference in local control between patients who underwent local excision or laparoscopic resection after chemoradiotherapy (6). In accordance with this, several authors have reported local control between 90 and 95% for patients with T2 or T3 tumours treated according to this concept. It needs to be said, however, that most of the patients selected for this retrospective studies had a clinically N0 status. It remains to be seen, what the local recurrence rates will be, when patients with more advanced disease or nodal involvement will be included into such a strategy. Therefore, preoperative chemoradiotherapy followed by TEM seems a promising option, but still needs to be tested in prospective trials. Refraining from surgery altogether should at present only be done in very selected cases.

1. Martin et al. Br. J. Surg. 2012;99:918-28.
2. Habr-Gama et al. J. Gastrointestinal Surg 2006;10:1319-28.
3. Maas et al. J. Clin Oncol. 2011;29:4633-40.
4. Glynne-Jones et al. Dis Colon Rectum 2008;51:10-19.
5. Winde et al. Dis Colon Rectum 1996;39:969-76.
6. Lezoche et al. Br. J. Surg. 2012;99:1211-18.

Het nut van adjuvante chemotherapie na chemoradiatie bij rectum ca.

K. Geboes, UZ Gent

Colorectale tumoren blijven één van de meest voorkomende tumoren in de westerse wereld. Bij patiënten met een rectumcarcinoom werd vroeger vaak een lokaal herval vastgesteld. Met de introductie van de totale mesorectale excisie (TME) als kwalitatief hoogstaande chirurgie werd in de een belangrijke vermindering van lokaal recidief vastgesteld (1). Ondertussen weten we door de TME studie die uitgevoerd werd in Nederland in meer dan 1800 patiënten dat bij TME alleen een lokaal herval wordt gezien in ongeveer 11% van de patiënten, terwijl preoperatieve radiotherapie (5x5 Gy) gevolgd door TME zorgt voor een afname van het lokaal herval naar 5% (2).

Vroeger werden patiënten met stadium II en III tumoren van het rectum postoperatief behandeld met radiochemotherapie. In 2004 werden de resultaten gepubliceerd van een studie waarin meer dan 800 patiënten werden gerandomiseerd naar preoperatieve versus postoperatieve radiochemotherapie. Deze studie toonde aan dat minder lokaal herval werd gezien wanneer radiochemotherapie werd gegeven voor heekunde (3). In deze studie werd echter niet standaard een TME procedure uitgevoerd.

NMR en echo-endoscopie werden in die jaren nog niet overal gebruikt om een goede locale staging van de rectumtumor te bekomen. Ondertussen is er een algemene consensus dat heekunde van een rectumtumor volgens de TME procedure dient uitgevoerd te worden en dat preoperatieve chemoradiotherapie noodzakelijk is in tumoren waarbij downsizing noodzakelijk is, met name klierpositieve rectumtumoren of tumoren waarin de circumferentiele marge gecompromiteerd is. Ook in rectumtumoren die zeer laag gelegen zijn, wordt radiochemotherapie geadviseerd in de hoop na downsizing sfinctersparende chirurgie te kunnen uitvoeren. Het is mogelijk dat na radiotherapie alleen ook downsizing wordt bekomen wanneer heekunde niet kort na de radiotherapie wordt uitgevoerd, maar pas na 6-8 weken, maar dit wordt momenteel nog onderzocht.

In alle geval is het zo dat preoperatieve radiotherapie noch preoperatieve radiochemotherapie leiden tot een verminderde ontwikkeling van metastasen op afstand of een verbeterde overleving.

Adjuvante behandeling: ja of nee?

Een subanalyse van de QUASAR studie, waarin patiënten met colorectale tumoren na heekunde al dan niet behandeld werden met 5FU adjuvant, toont een vermindering van herval na 2 jaar in patiënten met rectumkanker, met een hazard ratio van 0.44 (99% confidence interval (CI) 0.18 – 1.06) in patiënten met stadium III tumoren en een hazard ratio van 0.57 (0.34 – 0.97) in patiënten met stadium II tumoren, naast een trend tot verbeterde overleving (stadium II tumoren: 0.80 (0.54 – 1.19), los van het feit of radiotherapie werd toegediend (4). In een meta-analyse uitgevoerd door de Cochrane groep werd een significante verbetering gezien in overleving (HR=0.83, CI: 0.76-0.91) en in ziektevrije overleving (HR=0.75, CI: 0.68-0.83) bij patiënten behandeld met adjuvante chemotherapie (5). Deze meta-analyse omvatte echter veel studies uitgevoerd in de jaren 80 en 90. In een gepoolde analyse van 2795 patiënten (EORTC, Fédération Francophone de la Cancérologie Digestive (FFCD), Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Onkologie (CAO), Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO), Polish, and Italian trials) met 1572 patiënten die adjuvante therapie ontvingen, werd een significant verbeterde overleving vastgesteld in geval van behandeling met 5FU ($P < 0.001$) (6).

In een studie uitgevoerd door het EORTC werden 1011 patiënten met T3 en T4 rectumtumoren behandeld met preoperatieve radiotherapie, preoperatieve radiochemotherapie, preoperatieve radiotherapie en postoperatieve chemotherapie of preoperatieve radiochemotherapie met postoperatieve chemotherapie (7). In deze studie werd dus getracht het effect van postoperatieve chemotherapie direct te onderzoeken. Er werd een verbeterde locale controle vastgesteld wanneer chemotherapie op één of andere manier aan de behandeling werd toegevoegd, maar er was geen duidelijk effect op overleving. Minder dan de helft van de patiënten vervulde echter de postoperatieve behandeling volgens protocol. In een italiaanse studie werden 579 patiënten met T3 en T4 tumoren die preoperatief behandeld werden met radiochemotherapie al dan niet postoperatief behandeld met chemotherapie. Na 10 jaar opvolging werd geen verschil gezien in overleving, noch in incidentie van metastasen op afstand (8). Een systematische review op basis van

gepubliceerde data van patiënten die al dan niet adjuvante behandeling kregen na behandeling met radiochemotherapie of radiotherapie kon geen verschil in overleving aantonen (9).

De rol van adjuvante behandeling bij rectale tumoren is dus controversieel en weinig tot geen studies richten zich op deze specifieke vraag.

Ondertussen stellen de ESMO guidelines toch dat adjuvante behandeling aangewezen is bij stadium II en III rectumtumoren (10).

Adjuvante behandeling: welke chemotherapie?

Alle aangehaalde studies onderzoeken het nut van adjuvante behandeling met 5FU. Nochtans wordt in de praktijk ook vaak een adjuvante behandeling met 5FU in combinatie met oxaliplatin voorgesteld, op basis van de gegevens van de MOSAIC studie, waarin bij patiënten met colontumoren een verminderd herval en een verbeterde overleving werden vastgesteld met adjuvante therapie met folfox in vergelijking met 5FU alleen (11). Ondertussen zijn ook data verschenen van studies waarin preoperatieve radiochemotherapie werd geïntensifieerd door toevoeging van oxaliplatin. In de STAR trial, de CAO/ARO/AIO-04 en ACCORD 12/0405 werden bij minder patiënten metastasen op afstand gevonden na combinatiebehandeling met oxaliplatin dan na behandeling met 5FU alleen (12). Deze resultaten doen vermoeden dat een therapie met een moderne combinatiebehandeling wel een invloed kan hebben op de ontwikkeling van metastasen op afstand. De data rond ziektevrije overleving in deze studies zijn nog niet matuur.

Kunnen we voorspellen welke patiënten meest baat hebben bij een adjuvante behandeling?

In een subanalyse van de EORTC trial bleken patiënten zonder respons op preoperatieve behandeling, dus de patiënten met ypT3-4 tumoren, geen bijkomend nut te hebben van adjuvante behandeling met 5FU (13). Enkel bij patiënten met ypT0-2 tumoren leek een adjuvante behandeling met chemotherapie een effect te hebben op herval en overleving. Echter, in een retrospectieve analyse van patiënten behandeld in Memorial Sloan Kettering bleek de kans op herval bij ypT0-2N0 tumoren na neoadjuvante radiochemotherapie en TME laag en niet verschillend tussen patiënten die al of niet adjuvant behandeld werden met chemotherapie (14).

Patiënten met een ongunstig pathologisch stadium na radiochemotherapie (ypN+, ypT3-4) hebben het hoogste risico op herval (6, 15, 16). Het lijkt logisch dat net voor deze patiënten onderzoek wordt uitgevoerd naar een meer geïntensifieerde behandeling. Ondertussen blijkt de overleving van patiënten met een complete pathologische respons optimaal en is het dus mogelijk dat bijkomende behandeling bij deze patiënten nutteloos is (6, 17, 18).

Prospectief gerandomiseerde studies naar de baat van adjuvante therapie, gestratificeerd volgens pathologisch stadium en met verschillende combinatiebehandelingen zijn aangewezen om bovenstaande vragen op te lossen.

In de ESMO guidelines stelt men nochtans voor om een adjuvante therapie te geven aan alle patiënten die preoperatief behandeld werden met chemotherapie. De indicatie wordt dus gesteld op basis van de klinische stadiering, voor alle stadium II en III tumoren én de distale rectumtumoren. Een uitzondering kan gemaakt worden voor stadium II tumoren met een laag risico op herval, met name hoog gelegen pT3N0 tumoren na een goed uitgevoerde chirurgie en indien ten minste 12 lymfeklieren werden onderzocht op het resectiestuk.

Referenties

1. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993; 341: 457.
2. Van Gijn W, Marijnen C et al. Preoperative radiotherapy combined with Total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncology* 2011; 12: 575-582.
3. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1731-1740.
4. Gray R, Barnwell J, McConkey C et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007; 370: 2020-2029.
5. Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT et al. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 14:3
6. Valentini V, van Stiphout RG, Lammering G et al. Nomograms for predicting local recurrence, distant metastases, and overall survival for patients with locally advanced rectal cancer on the basis of European randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3163-3172.

7. Bosset JF, Collette L, Calais G et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114–1123.
8. Cionini L SA, De Paoli A et al. Final results of randomized trial on adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiation in rectal cancer. *Radiother Oncol* 2010; 96: S113–S114 (Abstr).
9. Bujko K, Glynne-Jones R, Bujko M. Does adjuvant fluoropyrimidine-based chemotherapy provide a benefit for patients with resected rectal cancer who have already received neoadjuvant radiochemotherapy? A systematic review of randomised trials. *Ann Oncol* 2010; 21: 1743–1750.
10. Schmoll H, Van Cutsem E Stein A et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer: A personalized approach to clinical decision making. *Annals of Oncology* 23: 2479–2516, 2012
11. André T, Boni C, Navarro M et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2009; 27:3109-16.
12. Rödel C, Liersch T, Becker H et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 679-87.
13. Collette L, Bosset JF et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2007 Oct 1;25(28):4379-86.
14. Govindarajan A, Reidy D, Weiser M. Recurrence rates and prognostic factors in ypN0 rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation and total mesorectal excision. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 3666-3672.
15. Das P, Skibber J et al. Clinical and Pathologic Predictors of Locoregional Recurrence, Distant Metastasis, and Overall Survival in Patients Treated With Chemoradiation and Mesorectal Excision for Rectal Cancer. *American Journal of Clinical Oncology* 2006; 29: 219-224
16. Sprenger T, Rothe H, Jung K. Stage II/III rectal cancer with intermediate response to preoperative radiochemotherapy: do we have indications for individual risk stratification? *World Journal of Surgical Oncology* 2010; 8: 27.
17. Capirci C, Valentini V, Cionini L et al. Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2008; 72: 99-107.
18. Fietkau R, Barten M et al. Postoperative chemotherapy may not be necessary for patients with ypN0-category after neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2006 Sep;49(9):1284-92.

[illegible]

Diagnostiek en behandeling van het proximale galweg- en galblaascarcinoom

T.M. van Gulik, AMC, Amsterdam

Inleiding

De extrahepatische galwegcarcinomen kunnen worden onderverdeeld in het galblaascarcinoom en het distale en proximale galwegcarcinoom. Laatstgenoemde worden ook wel Klatskintumor genoemd. Klatskintumoren zijn de meest voorkomende vorm van galwegkanker. Het distaal galwegcarcinoom wordt gerekend tot de tumoren van het pancreaskopgebied en valt buiten deze beschouwing. Onlangs heeft een werkgroep van het IKNL een richtlijn opgesteld voor diagnostiek en behandeling van het proximale galwegcarcinoom en het galblaascarcinoom, waarvan enkele aspecten hier worden besproken.

De Klatskintumor komt voor in het confluensgebied van de linker en rechter d.hepaticus, vanwaaruit de tumor infiltreert naar proximale in de segmentele galwegen van de lever. Het galblaascarcinoom infiltreert direct in de lever en in het confluensgebied van de proximale galwegen. Diagnostiek en behandeling zijn moeilijk en vindt bij voorkeur plaats in multidisciplinair verband van MDL-artsen, chirurgen, interventieradiologen en oncologen.

Pre-operatieve diagnostiek

De diagnose galwegcarcinoom wordt gesteld op grond van klinische presentatie (pijnloze obstructie-icterus) en het beeldvormend onderzoek, al of niet gesteund door cytologisch onderzoek. Het is aangetoond dat bij 8% tot 24% van de patiënten die op grond van klinische verdenking op een proximale gelokaliseerd galwegcarcinoom een resectie ondergaan, er sprake blijkt van een benigne ziekte, vaak een auto-immuun gemedieerde cholangitis. Brush cytologie heeft een specificiteit van bijna 100%, maar een beperkte sensitiviteit van 20-60%. Gezien de beperkte sensitiviteit van weefselonderzoek om de diagnose te bevestigen en de hoge pretest likelihood op maligniteit bij een klinische verdenking op een proximale gelokaliseerd galwegcarcinoom, is het geen absolute noodzaak om preoperatief de diagnose pathologisch te bevestigen.

Endoscopische retrograde cholangiopancreatografie (ERCP) speelt geen rol meer in het diagnostisch onderzoek, nu op non-invasieve wijze met MR-cholangiografie de plaats en uitbreiding van de galwegtumor kan worden aangetoond. Met CT-scan of MRI wordt de lokale uitbreiding van de tumor en eventuele metastasen beoordeeld, alsook tumoringsgroei in (takken van) de a.hepatica en v.portae. Wanneer met CT de resectabiliteit niet is uitgesloten, kan MRI met MRCP worden uitgevoerd om meer duidelijkheid te geven over met name de ductale uitbreiding. Bij twijfel over metastasen in een klier van de galweg, kan endo-echografie met FNA worden uitgevoerd voor het verkrijgen van cytologie.

Resectiecriteria

De belangrijkste prognostische factor voor overleving na resectie van galwegcarcinoom is het verrichten van een R0 resectie. Resectabiliteit van het galwegcarcinoom wordt bepaald door:

- de mate van proximale infiltratie in de segmentele galwegen,
- de afwezigheid van afstandsmetastasen,
- mate van tumor ingroei in het leverparenchym,
- ingroei in (takken van) de arteriahepatica en/of vena portae en
- het volume van de toekomstige restlever (>40%)

De indeling van het galwegcarcinoom volgens de Bismuth-Corlette classificatie berust op proximale ingroei van de tumor in de eerste segmentele vertakkingen van de linker en rechter ductus hepaticus in de lever. Voor een galwegcarcinoom dat zich beperkt tot de confluens van de linker en rechter ductus hepaticus zonder uitbreiding proximale in de segmentele galwegen (Bismuth type I en sommige type II tumoren) volstaat lokale resectie van de extrahepatische galweg. Bij unilaterale betrokkenheid van de segmentele galwegen (Bismuth type IIIa of IIIb) wordt de tumor verwijderd in combinatie met een (uitgebreide) hemihepatectomie. Bilaterale ingroei in de segmentele galwegen (Bismuth type IV tumoren) werd voorheen als een contra-indicatie voor resectie beschouwd. Bij bilaterale segmentele ingroei wordt de resectabiliteit bepaald door de lokale anatomie van de galwegen.

Intra-of extrahepatische metastasering is in de regel een contra-indicatie voor resectie. Bij

lymfekliermetastasen beperkt tot het lig. hepatoduodenale (N1) is er een overlevingsvoordeel voor resectie met lymfadenectomie van het lig. hepatoduodenale. Lymfekliermetastasen langs de arteria hepatica communis en/of truncus coeliacus wordt in het algemeen als een contra-indicatie voor resectie beschouwd. De nauwe relatie van (takken van) de arteria hepatica en vena portae tot het galwegcarcinoom in de leverhilus maakt dat vaak sprake is van vasculaire ingroei hetgeen mede de resectabiliteit van de tumor bepaalt. Bij ingroei in het gebied van de vena portae bifurcatie, is resectabiliteit afhankelijk van de mogelijkheden voor resectie en reconstructie van de vena portae. Ingroei in (takken van) de arteria hepatica naar de toekomstige restlever is meestal een contra-indicatie voor resectie. Dezelfde criteria gelden voor resectie van het galblaascarcinoom.

Pre-operatieve voorbereiding

Bij patiënten met galwegcarcinoom waarbij uitgebreide partiële leverresectie is geïndiceerd, wordt een minimaal leverrestvolume van 40% na optimale galwegdrainage nagestreefd. Bij kleiner leverrestvolume dient preoperatieve embolisatie van de contralaterale vena portae te worden overwogen.

Er is discussie over de waarde van preoperatieve galwegdrainage bij patiënten met een obstruerende galwegtumor. Door cholestase is de functie en het regeneratief vermogen van de lever ernstig aangedaan, reden waarom wordt aanbevolen preoperatief de galwegen van in ieder geval, de toekomstige leverrest te draineren. Onlangs is voor het distaal galwegcarcinoom aangetoond dat preoperatieve galwegdrainage geen voordelen biedt. Het verschil is echter dat een oncologische resectie van het distaal galwegcarcinoom bestaat uit resectie van de pancreaskop (Whipple-resectie of PPPD), terwijl resectie van het proximaal gelokaliseerde galwegcarcinoom meestal gepaard gaat met uitgebreide partiële leverresectie. De uitkomst hiervan is in hoge mate afhankelijk van postoperatieve functie en regeneratie van de leverrest. Volgens de richtlijn is preoperatieve galwegdrainage van in ieder geval de toekomstige leverrest van toepassing in patiënten met galwegcarcinoom waarbij gezien de tumoruitbreiding (Bismuth type III/IV), resectie van de galwegen met een partiële leverresectie (uitgebreide hemihepatectomie) is geïndiceerd. Gezien de complexiteit van de meestal segmentale galwegobstructies, wordt galwegdrainage in een centrum met expertise aanbevolen.

Voor het galblaascarcinoom dat aanleiding heeft gegeven tot een obstructie-icterus, gelden dezelfde preoperatieve voorbereidingen als bij het proximaal gelokaliseerde galwegcarcinoom.

Het type resectie

De standaard operatietechniek voor Klatskintumor Bismuth type III/IV bestaat sindsdien uit resectie van de leverhilus en extrahepatische galwegen en bloc met (uitgebreide) hemihepatectomie en medenemen van segment I (lobus caudatus) en segment 4. Hierbij wordt een volledige lymfadenectomie van het lig. hepatoduodenale uitgevoerd en wordt bij infiltratie van (takken van) de v. portae, de bifurcatie van de v. portae mede geresecteerd en een vaatreconstructie verricht. Tijdens de resectie wordt gestreefd naar een R0 resectie waarbij de snijranden van de galwegen proximaal en distaal (ductus choledochus) door middel van vriescoupeonderzoek worden gecontroleerd op tumorcellen. De segmentale galwegen van de leverrest worden aangesloten op een Roux-Y jejunumlijst. Na resectie van een galwegcarcinoom wordt geen standaard adjuvante radiotherapie, chemotherapie of chemoradiotherapie geadviseerd. De vijf-jaarsoverleving na resectie van een proximaal galwegcarcinoom is in de literatuur 20-45%.

Er zijn aanwijzingen dat bij een zeer geselecteerde groep patiënten met een proximaal gelokaliseerd galwegcarcinoom levertransplantatie na een zeer intensieve behandeling met chemoradiotherapie, zinvol is. [Friman 2011; Robles 2004]

Bij een peroperatief vastgesteld galblaascarcinoom, of indien peroperatief de verdenking hierop ontstaat, wordt geadviseerd direct een radicale oncologische resectie uit te voeren of de operatie af te breken en patiënt te verwijzen naar een hepatobiliair centrum. Na een incidenteel gevonden Tis en T1a galblaascarcinoom is geen verdere chirurgische behandeling noodzakelijk. Bij het incidenteel gevonden T1b en T2 galblaascarcinoom wordt een additioneel chirurgisch behandeling geadviseerd in de zin van resectie van het galblaasbed (segment 4 en 5 partiële), resectie van de d.cysticus stomp en lymfadenectomie van het lig. hepatoduodenale. In geval van een T3 of T4 galblaascarcinoom wordt geadviseerd per patiënt te evalueren of chirurgische resectie zinvol is. De vijf-jaarsoverleving na resectie van het galblaascarcinoom is in de literatuur 7-100%, afhankelijk van het stadium.

Palliatieve behandeling

Er wordt geadviseerd om aan patiënten met een locoregionaal uitgebreid of gemetastaseerd galblaas- of galwegcarcinoom de combinatie Gemcitabine met Cisplatin als palliatieve chemotherapie aan te bieden.

De kwaliteit van leven wordt in de palliatieve setting in belangrijke mate bepaald door de kwaliteit van galwegdrainage. Endoscopische galwegdrainage d.m.v. plastic of metalen stents heeft hierbij de voorkeur. Echter wanneer bij progressie van de tumor de mogelijkheden voor endoscopische drainage zijn uitgeput, zal dienen te worden overgegaan op percutane, transhepatische drainage (PTBD). Gezien de complexiteit van adequate galwegdrainage bij het vergevorderd galweg- of galblaascarcinoom, wordt ook in deze gevallen behandeling in een centrum met expertise aanbevolen.

Conclusies

- Diagnose en behandeling van patiënten met vermoeden op HCCA vindt bij uitstek plaats in multidisciplinair verband.
- Het is moeilijk een onderscheid te maken tussen HCCA en een goedaardig, stricturerend proces van de galwegen in het leverhilusgebied. Bij 15% van de patiënten die resectie ondergingen op verdenking van HCCA, werd een goedaardig, meestal ontstekingsgemedeerde afwijking in het resectiepreparaat gevonden.
- Resectabiliteit van het HCCA hangt af van de lokale anatomie ter plaatse van de galwegconfluens en dient te worden beoordeeld door endoscopisten, radiologen en chirurgen met expertise in dit gebied.
- Preoperatieve galwegdrainage heeft de voorkeur bij patiënten met HCCA die uitgebreide partiële leverresectie ondergaan.
- Resectie van HCCA in combinatie met partiële leverresectie leidt tot een groter deel microscopisch radicale resecties en verbetert daarmee de overleving.
- Patiënten met een niet-resectabel galblaas- of galwegcarcinoom komen in aanmerking voor de combinatie Gemcitabine met Cisplatin als palliatieve chemotherapie.
- De kwaliteit van leven wordt in de palliatieve setting in belangrijke mate bepaald door de kwaliteit van galwegdrainage

Literatuur

1. Ito F, Cho CS, Rikkers LF, Weber SM. Hilar cholangiocarcinoma: current management. *Ann Surg* 2009; 250(2):210-218.
2. van Gulik TM, Gouma DJ. Changing perspectives in the assessment of resectability of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(7):1969-1971.
3. Ruys AT, van Beem BE, Engelbrecht MR, Bipat S, Stoker J, van Gulik TM. Radiologic Staging in Patients with hilar cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol* 2012.
4. Kloek JJ, van Delden OM, Erdogan D, Ten Kate FJ, Rauws EA, Busch OR et al. Differentiation of malignant and benign proximal bile duct strictures: The diagnostic dilemma. *World J Gastroenterol* 2008; 14(32):5032-5038.
5. Erdogan D, Kloek JJ, Ten Kate FJ, Rauws EA, Busch OR, Gouma DJ et al. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis in patients resected for presumed malignant bile duct strictures. *Br J Surg* 2008; 95(6):727-734.
6. Rauws EA, Kloek JJ, Gouma DJ, van Gulik TM. Staging of cholangiocarcinoma: the role of endoscopy. *HPB (Oxford)* 2008; 10(2):110-112.
7. van der Hoeven JA, Busch ORC, Bijnen C, Gouma DJ, van Gulik TM. Diagnostiek en behandeling van het galblaascarcinoom. *NTvG*. 2010; 154, p.A355
8. van Gulik TM, Kloek JJ, Ruys AT, Busch OR, van Tienhoven GJ, Lameris JS, Rauws EA, Gouma DJ. Multidisciplinary management of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor): Extended resection is associated with improved survival. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37(1): 65-71.
9. Nagino M, Kamiya J, Nishio H, Ebata T, Arai T, Nimura Y. Two Hundred Forty Consecutive Portal Vein Embolizations Before Extended Hepatectomy for Biliary Cancer: Surgical Outcome and Long-term Follow-Up. *Ann Surg* 2006; 243(3):364-372.Feb;51(2):229-36.
10. Neuhaus P, Jonas S, Bechstein WO, Lohmann R, Radke C, Kling N et al. Extended resections for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1999; 230(6):808-818.
11. Kosuge T, Yamamoto J, Shimada K, Yamasaki S, Makuuchi M. Improved surgical results for hilar

- cholangiocarcinoma with procedures including major hepatic resection. *Ann Surg* 1999; 230: 663-71.
12. Kloek JJ, van der Gaag NA, Aziz Y, Rauws EA, van Delden OM, Lameris JS et al. Endoscopic and percutaneous preoperative biliary drainage in patients with suspected hilar cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2010.
13. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010 Apr 8;362(14):1273-81.

Galblaas en galwegen - medisch oncologische aanpak

M.P.J.K. Lolkema, UMC Utrecht

Het verleden:

Het carcinoom van de galblaas en galwegen is een relatief zeldzame tumor en daarmee is een historisch perspectief op de ontwikkelingen van systeem therapie belangrijk om de huidige situatie te begrijpen. De rol van systeem behandeling voor dit soort zeldzame tumoren is vaak moeilijk te bepalen en richt zich op de palliatieve fase. Tot 2010 hadden we alleen fase II data over palliatieve chemotherapie en die lieten responsen zien maar gaven geen duidelijkheid over het schema dat gebruikt kon worden als standaard. Veel gebruikte chemotherapie bestond uit 5-FU, gemcitabine, oxaliplatin en cisplatin, of combinaties daarvan (1). De veelheid aan opties maakte een vooruitgang van systeem behandeling moeizaam.

Het heden:

Dankzij een opmerkelijke samenwerking in de UK is in 2010 een grote gerandomiseerde fase III studie gepresenteerd waar gemcitabine werd vergeleken met cisplatin gecombineerd met gemcitabine. Deze nieuwe combinatie behandeling verlengt de overall survival tot bijna 12 maanden, met een tumor controle ratio van 81,4%, een indrukwekkende verbetering van de mogelijkheden om deze patiënten te behandelen. In deze studie lijken alle tumor van verschillende locaties uit de galwegen en de galblaas even goed te reageren en dus baat te hebben bij deze goed verdragen therapie. De vergelijking met gemcitabine als standaard behandeling lijkt een pragmatische keuze te zijn geweest maar desondanks is het gemcitabine/cisplatin schema wereldwijd de nieuwe standaard is geworden. Als we er vanuit gaan dan gemcitabine alleen ook al iets van een overlevingsvoordeel geeft dan is de combinatie voor de palliatieve behandeling van tumoren van de galblaas en galwegen zeker effectief (2).

De toekomst:

De volgende verbetering van de chemotherapie behandeling zou de adjuvante behandeling zijn. Meerdere studies (in Azië en Europa) onderzoeken nu de waarde van gemcitabine, gemcitabine/ cisplatin en gemcitabine/oxaliplatin in de adjuvante setting maar deze studies moeten nog rapporteren. Voorslagnog is er in de standaard zorg geen plaats voor adjuvante chemotherapie. In de komende jaren lijken bekende biologische zoals erlotinib/ cetuximab/ panitumumab en bevacizumab hun opmaat te maken binnen deze indicatie (3). Meerdere gerandomiseerde studies hebben net gerapporteerd of zullen dat binnenkort gaan doen. EGFR inhibitie lijkt ook in deze ziekte de kans op respons te doen toenemen en daarmee wordt het uitvoeren van secundaire resecties een mogelijkheid. Secundaire chirurgie zou een bijdrage kunnen gaan leveren aan de overleving bij het verbeteren van de systeemtherapie (4). Daarnaast geven de ontwikkeling van levergerichte therapieën zoals radio-embolisatie en stereotactische radiotherapie op de lever, mogelijkheden om deze ziekte steeds beter te behandelen. Het begrip van de moleculaire achtergrond van deze ziekte gaat de komende jaren zeker leiden tot een verbetering en verfijning van de behandel mogelijkheden.

References:

1. Eckel F, Schmid RM: Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 96:896-902, 2007
2. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al.: Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 362:1273-1281, 2010
3. Lee J, Park SH, Chang HM, et al.: Gemcitabine and oxaliplatin with or without erlotinib in advanced biliary-tract cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 13:181-188, 2012
4. Gruenberger B, Schueller J, Heubrandtner U, et al.: Cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with unresectable advanced or metastatic biliary tract cancer: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 11:1142-1148, 2010

This image shows a full page of blank, lined paper. It features approximately 28 horizontal blue lines spaced evenly across the page, typical of standard notebook paper. The lines are thin and light blue, set against a plain white background. There are no margins, text, or other markings on the page.

W. van Driel, NKL-AvL, Amsterdam

W. van Driel, NKL-AvL, Amsterdam

This image shows a single page of white paper with horizontal blue lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page, typical of notebook paper or a document template. There are no margins, text, or other markings on the page.

This image shows a full page of blank, lined paper. It features approximately 28 horizontal blue lines spaced evenly across the page, typical of standard notebook paper. The lines are thin and light blue, set against a plain white background. There are no margins, text, or other markings on the page.

Prostaatacarcinoom, worden de nieuwe middelen gegeven door de uroloog of de oncoloog?

R.J.A. van Moorselaar, VUmc, Amsterdam

In vroege stadia is prostaatkanker vrijwel altijd asymptomatisch. Een klein gedeelte van de patiënten heeft symptomen van de lage urinewegen gerelateerd aan obstructie. Bij de meeste mannen wordt de diagnose prostaatacarcinoom vermoed op basis van een verhoogd PSA of een afwijkend rectaal toucher. Lokale verschijnselen zoals mictieklachten, zo ze al optreden en dan meestal pas bij verder gevorderde gevallen, verschillen niet van de symptomen van goedaardige prostaatvergroting (BPH). De diagnose wordt bevestigd door middel van prostaatbiopsie op geleide van transrectale echografie door een uroloog. Prostaatkanker is na huidkanker de tumor met de hoogste incidentie bij de man. Slechts weinig mannen hebben metastasen bij de initiële presentatie. In Nederland is de gecombineerde groep van cT4/N+/M+ ongeveer 17% van de totale incidentie (Cremers).

Hormonale therapie

In 1941 beschreven Huggins en Hodges het effect van een bilaterale orchiectomie en/of de behandeling met oestrogenen op de progressie van prostaatacarcinoom (Huggins). Op dit onderzoek, waarvoor Huggins in 1966 de Nobelprijs ontving, is de huidige hormonale therapie bij prostaatacarcinoom gebaseerd. Hormonale therapie (HT) wordt ook bij patiënten zonder metastasen gebruikt wel of niet in combinatie met een radicale prostatectomie of radiotherapie. Chirurgische of medische castratie is zeer effectief om de tumor te laten slinken, om de kwaliteit van leven te verbeteren en het PSA te laten dalen. Echter uiteindelijk zullen de meeste patiënten progressie van de ziekte krijgen. Het effect van HT is afhankelijk van het tumorstadium en Gleasonscore. De mediane algehele overleving bij M+ ziekte is 28-53 maanden, bij een T3 tumor is de mediane algehele overleving meer dan 10 jaar (richtlijn EAU 2011).

Theoretisch kunnen er hormoongevoelige en –ongevoelige prostaatkanker cellen naast elkaar bestaan in een tumor. Onder HT is er een selectieve proliferatie van de hormoonongevoelige cellen en ontstaat een castratieresistente tumor (CRPC).

Patiënten die progressief zijn onder LHRH analogen kunnen reageren op het toevoegen van een antiandrogeen aan de medicatie. Indien er weer een PSA-stijging optreedt, kan het zinvol zijn van antiandrogeen te wisselen. In ongeveer 15% van de patiënten kan stoppen van het antiandrogeen bij gecombineerde androgeenblokkade een daling van het PSA met > 50% geven (antiandrogeen onttrekkingsyndroom) voor een gemiddelde duur van 3,5 maanden (Small).

In prostaatkankercellen zijn de enzymen aanwezig om androgenen te synthetiseren uit DHEA en androsteendion uit de bijnieren (Mostaghel, Vis). De expressie van deze enzymen neemt toe in CRPC. Het gebruik van ketoconazol heeft laten zien dat de androgeenbiosynthese een goed doelwit is voor een nieuw type hormonale manipulatie. Ketoconazol remt het 11-beta hydroxylase enzym maar ook de CYP17 enzymen die van belang zijn voor de androgeen synthese. Studies lieten zien dat in 35-60% van de patiënten er een PSA daling en klinische verbetering optreedt. Ook werd ontdekt dat hoge doses ketoconazol tot bijnierinsufficiëntie leiden en dat hydrocortison suppletie nodig is. Ketoconazol geeft echter significante bijwerkingen zoals moeheid, neurotoxiciteit, hepatotoxiciteit wat de bruikbaarheid duidelijk vermindert.

Nieuwe middelen

Abiraterone (Zytiga™) is ontwikkeld in het Institute of Cancer Research in Londen (Barrie 1994). Abiraterone acetataat (AA) is ook een CYP17 remmer en is effectiever, selectiever en minder toxisch dan ketoconazol. Verschillende fase 1-2 trials uitgevoerd met AA in combinatie met prednison bij CRPC hebben PSA-respons van 51-85% en langdurige radiologische responsen laten zien bij met chemotherapie voorbehandelde en niet-voorbehandelde patiënten (Sonpavde).

Een grote fase 3 trial met 1195 patiënten met AA plus prednison versus placebo plus prednison is gedaan bij patiënten met CRPC die voorbehandeld waren met docetaxel (de Bono). Op basis van de 4 maanden verbetering van de algehele overleving (14,8 maanden vs 10,9 maanden), de significante toename van de progressievrije overleving (5,6 vs 3,6 maanden) en overall response rate van 38 vs 10% is AA door de FDA geregistreerd in april 2011 en in juli 2011 door de EMEA voor de behandeling van gemetastaseerd CRPC

na docetaxel. Toxiciteit was niet ernstig en was vooral ten gevolge van overschot aan mineralocorticoiden, zoals vasthouden van vocht (30,5%) en hypokaliëmie (17,1%). Graad 3 hypokaliëmie kwam slechts in 3% voor en ernstige hypertensie in 1%. Het toevoegen van 2 maal daags 5 mg prednison zorgt voor dit relatief milde bijwerkingenprofiel. Een fase 3 trial van AA versus placebo (beide met prednison) voor de behandeling van gemetastaseerd CRPC voorafgaande aan chemotherapie is afgerond en de eerste data zijn gepresenteerd op de ASCO 2012 (Ryan). De IDMC heeft geconcludeerd dat de studie gedeblindeerd moest worden op basis van de interim-analyse na een follow-up van 22,2 maanden. In de AA arm is de mediane algehele overleving nog niet bereikt terwijl deze in de placebo arm 27,2 maanden was. Hetzelfde geldt voor de mediane progressievrije overleving, 8,3 maanden versus nog niet bereikt.

TAK-700 (Orteronel) is een selectieve non-steroidale remmer van C17,20 lyase en remt 17-hydroxylase vrijwel niet, dit is de reden dat er geen corticosteroiden bijgegeven hoeven te worden. Fase I data lieten in 26 patiënten een significante daling van PSA zien. De bijwerkingen waren moeheid, misselijkheid/braken, obstipatie en anorexie echter er waren geen dosislimiterende bijwerkingen. Een fase 2 trial gepresenteerd op de ASCO 2011 in CRPC patiënten die nog geen chemotherapie gehad hadden liet zien dat TAK-700 met en zonder prednison effectief was in een dosis van meer dan 300 mg tweemaal daags met relatief weinig bijwerkingen (Agus). Twee fase 3 trials met TAK-700 in combinatie met prednison zijn gaande bij gemetastaseerde CRPC patiënten voor en na chemotherapie.

Enzalutamide (=MDV3100) is geselecteerd uit 200 verschillende derivaten van non-steroidale antiandrogenen en bindt met een achtmaal hogere affiniteit dan bicalutamide aan de androgeenreceptor (Tran 2009). Een fase I-2 studie met 140 gemetastaseerde CRPC patiënten liet bij een dosis groter of gelijk aan 60 mg een PSA-daling van 50% of meer zien bij 56% van de patiënten (Scher 2010). De mediane tijd tot PSA progressie was 189 dagen. Als bijwerkingen werden ernstige moeheid en epileptische insulten gezien bij doses groter of gelijk aan 340 mg. Voor de fase 3 trials is gekozen voor een dosis van 160 mg per dag plus. In de AFFIRM trial werden 1199 patiënten met CRPC progressief na docetaxel geïncludeerd (Scher 2012). Ook deze studie is gestopt na een geplande interim-analyse. De mediane algehele overleving was 18,4 maanden in de enzalutamide groep en 13,6 maanden in de placebo groep. Ook voor alle secundaire eindpunten was enzalutamide superieur. Het aantal patiënten met moeheid, diarree en opvliegers was groter in de enzalutamide groep. Insulten werden bij 5 patiënten (0,6%) gerapporteerd. De PREVAIL trial voor CRPC patiënten die nog geen chemotherapie gehad hebben is in maart 2012 gesloten voor inclusie. VN/124-I of TOK-001 (Galeterone) is een gecombineerde CYP17 en androgeen receptor remmer welke momenteel in ontwikkeling is. Vele andere nieuwe typen medicamenten worden momenteel onderzocht zoals heatshock proteïne (HSP)-27 en -90 remmers, histone deacetylase (HDAC) remmers, kinase remmers etc. In de nabije toekomst zullen we hier nog veel van gaan horen.

Wie is de behandelaar?

Zoals hierboven beschreven stelt de uroloog de diagnose en geeft de initiële behandeling al dan niet in combinatie met de radiotherapeut. Tot de komst van docetaxel en de daarmee gepaard gaande positieve resultaten bij CRPC was de interesse van medisch oncologen voor deze patiëntengroep zeer gering. Urologen hebben door de jarenlange ervaring uitgebreide expertise in de hormonale therapie opgedaan. Verbazingwekkend was het dan ook dat in 2011 SONCOS een conceptrapport liet uitkomen over normeringen voor oncologische zorg voor de behandeling van het prostaatacarcinoom. Overleg tussen onze beroepsgroepen werd bemoeilijkt doordat urologen niet vertegenwoordigd zijn in het SONCOS overleg. In het conceptrapport normering oncologische zorg van 2012 staat daarom dat de Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU) in dit stadium haar normering nog geen onderdeel uit laat maken van dit multidisciplinaire rapport. Verder staat in het conceptrapport dat alle oncologische systeemtherapieën zoals endocriene therapie worden gegeven door of in overleg met een internist-oncoloog. Volgens de kwaliteitsnormen prostaatacarcinoom van de NVU, te vinden op www.nvu.nl, moet voorafgaand aan de behandeling van prostaatacarcinoom een gestructureerd multidisciplinair overleg plaatsvinden over het behandelvoorstel waaraan tenminste een uroloog, radiotherapeut en zo gewenst internist/medisch oncoloog, radioloog en patholoog deelnemen. De afspraken binnen dit overleg dienen te worden gedocumenteerd in het dossier. De facto kan de uroloog dus de endocriene therapie blijven geven. Volgens het SONCOS conceptrapport kunnen andere specialisten ook de verdere oncologische

systeemtherapieën geven indien gewerkt wordt met een behandelprotocol en de betreffende specialist kan aantonen bekwaam te zijn (dwz adequate opleiding en relevante ervaring tav de te geven therapie) in de toepassing van de betreffende therapie inclusief complicaties. Wat dit betreft is de lijn van de urologen gelijk, degene die de nieuwe middelen zal voorschrijven is degene die er ervaring mee heeft en de bijwerkingen kent. Dit kan in een multidisciplinaire setting zeker de uroloog zijn. Op basis van klinische trials zullen de nieuwe middelen eerder in het ziekteproces voorgeschreven gaan worden, dat wil zeggen voordat de patiënt met chemotherapie behandeld wordt. De patiënten worden op dat moment nog behandeld door de uroloog met hormonale therapie en het ligt voor de hand dat de uroloog behandeling met de nieuwe middelen zal initiëren.

Literatuur

- Agus DB. Safety, efficacy, and pharmacodynamics of the investigational agent TAK-700 in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Updated data from a phase I/II study. *J Clin Oncol* 2011;29 (15S):296s
- Barrie SE, Potter GA, Goddard PM, Haynes BP, Dowsett M, Jarman M. Pharmacology of novel steroidal inhibitors of cytochrome P450 17alpha (17-hydroxylase/C17-20 Lyase). *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994; 50: 267-273
- Cremers RGHM, Karim-Kos HE, Houterman S, et al. Prostate cancer: Trends in incidence, survival and mortality in the Netherlands, 1989–2006. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2077-87
- De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1995-2005 and safety. *Eur Urol* 2011; 60: 279-90
- Huggins C, Hodges C.V. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.* 1941; 1: 293-7
- Mostaghel EA, Page ST, Lin DW, et al. Intraprostatic androgens and androgen-regulated gene expression persist after testosterone suppression: therapeutic implications for castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res* 2007; 67: 5033-41
- Ryan CJ, Smith MR, De Bono JS, Molina A, Logothetis C, De Souza PL, Fizazi K, Mainwaring PN, Piulats Rodriguez JM, Ng S, Carles J, Mulders P, Kheoh TS, Griffin TW, Small EJ, Scher HI, Rathkopf DE. Interim analysis (IA) results of COU-AA-302, a randomized, phase III study of abiraterone acetate (AA) in chemotherapy-naïve patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J. Clin. Oncol. (Post-Meeting Edition)* 2012; 30: (18_suppl): LBA4518
- Scher HI, Beer TM, Higano CS. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase I–2 study. *Lancet* 2010; 375: 1437–46
- Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, de Wit R, Mulders P, Chi KN, Shore ND, Armstrong AJ, Flaig TW, Fléchon A, Mainwaring P, Fleming M, Hainsworth JD, Hirmand M, Selby B, Seely L, de Bono JS. Increased survival with Enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367:1187-97
- Small EJ, Srinivas S. The Antiandrogen Withdrawal Syndrome. Experience in a large cohort of unselected patients with advanced prostate cancer. *Cancer* 1995; 76: 1428-34
- Sonpavde G, Attard G, Bellmunt J, Mason MD, Malavaud B, Tombal B, Sternberg CN. The role of abiraterone acetate in the management of prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2011; 60: 270-8
- Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009; 324: 787-90
- Vis AN, Schröder FH. Key targets of hormonal treatment of prostate cancer. Part I: the androgen receptor and steroidogenic pathways. *BJU Int.* 2009; 104: 438-48

Notities

This image shows a single page of white paper with horizontal blue lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page, typical of notebook paper or a document template. There are no margins, text, or other markings on the page.

Chemotherapie-geïnduceerde polyneuropathie

J.L.M. Jongen, Erasmus MC, Rotterdam

Een bekende bijwerking van chemotherapie is neurotoxiciteit. Daarbij moet een onderscheid gemaakt worden tussen toxiciteit van het centrale en het perifere zenuwstelsel. Over het algemeen veroorzaken middelen die toxiciteit van het centrale zenuwstelsel als bijwerking hebben geen toxiciteit van het perifere zenuwstelsel, vice versa. Hieronder ga ik het hebben over toxiciteit van het perifere zenuwstelsel en met name chemotherapie-geïnduceerde polyneuropathie (CiPN).

Pathogenese

Middelen die CiPN veroorzaken, zijn toxisch voor de uitlopers van sensibele en/of motorische perifere zenuwvezels en/of de hen omhullende cellen (c.q. Schwann cellen). Dat uit zich meestal als retrograde degeneratie, wat verklaart waarom de distale extremiteiten bij CiPN het meeste zijn aangedaan. Sommige middelen zijn toxisch voor het sensibele spinale ganglion (en/of steuncellen, c.q. satelliet cellen) en cisplatinum voor de centrale uitlopers van primair afferente zenuwvezels die lopen in de achterstrengen. Dat verklaart waarom bij vincristine ataxie, een gestoorde balans en coördinatiestoornissen, kan voorkomen.

Klinische diagnose

Een polyneuropathie is een klinisch fenotype, dat gekenmerkt wordt door symmetrische gevoelsstoornissen (inclusief pijn) en krachtsverlies/spieratrofie van de distale extremiteiten, waarbij over het algemeen de onderste extremiteiten meer zijn aangedaan dan de bovenste extremiteiten. Het stellen van de diagnose polyneuropathie gebeurt primair met behulp van de anamnese en het neurologisch onderzoek. Bij de anamnese dient u te vragen naar tintelingen in handen of voeten, een gevoel op watjes of kussentjes te lopen, een onzeker gevoel bij lopen in het donker, moeite met fijne handelingen zoals knoopies dichtmaken, brandende pijn in de voeten, met de voeten slepen en verminderde kracht in de handen bij het openmaken van flessen of jampotjes. Dit zijn symptomen van respectievelijk dysfunctie van dik-gemyeliniseerde sensibele zenuwvezels (A β -vezels), die zorgen voor de tast, waarneming van beweging en waarneming van de stand van gewrichten; van dunne of ongemyeliniseerde sensibele zenuwvezels (A δ of C-vezels), die zorgen voor de waarneming van pijn en temperatuur; en tenslotte van zeer dik myeliniseerde motorische zenuwvezels (A α -vezels). Belangrijk is ook te vragen naar autonome functiestoornissen zoals obstipatie, urineretentie, impotentie en orthostatische hypotensie, omdat autonome functiestoornissen bij chemotherapie meestal het gevolg zijn van een neuropathie van de ongemyeliniseerde autonome zenuwvezels. Vervolgens verricht u het neurologische onderzoek waarbij u allereerst kijkt naar atrofie van de meest distale spieren (hand- en onderbeen spieren) en de kracht van deze spieren test, inclusief het lopen op tenen en hakken. Atrofie van de bovenbenen is zelden een uiting van CiPN en wordt meestal veroorzaakt door inactiviteit of door corticosteroïden. Het onderzoek van de sensibele is erg subjectief en vooral als patiënten pijn hebben geven ze vaak wisselende antwoorden. Belangrijk is om een patroon van handschoen of sok/kniekous-vormige sensibeleitsstoornissen te herkennen. Ten derde test u de functie van het autonome zenuwstelsel door de bloeddruk in liggende positie en een minuut later in staande positie te meten. Tenslotte test u de peesrekingsreflexen. Dit vergt enige ervaring en bovendien moet de patiënt volledig ontspannen zijn. De kniepeesreflex en de achillespeesreflex kunnen daarom het best getest worden in zittende positie met de benen bungelend over de rand van de onderzoeksbank. Eventueel kan de patiënt afgeleid worden door middel van de handgreep van Jendrassik.

De reden waarom hier zo uitgebreid wordt ingegaan op anamnese en neurologisch onderzoek, is dat verschillende chemotherapeutica verschillende soorten polyneuropathie veroorzaken. Daarom is het belangrijk dat de bevindingen van de anamnese en neurologisch onderzoek precies passen bij de polyneuropathie die men bij dat specifieke chemotherapeutikum zou verwachten. Zo is bijvoorbeeld pijn aan handen en voeten een normaal neurologisch onderzoek bij een patiënt die met cytarabine wordt behandeld niet het gevolg van CiPN. Cytarabine veroorzaakt namelijk geen polyneuropathie, maar hand-voet syndroom. Een ander voorbeeld is een patiënt met een non-Hodgkin lymfoom en snel progressieve neurologische uitval aan de benen kort na staken van vincristine. Dit duidt op een centraal zenuwstelsel lokalisatie van het lymfoom, niet op een CiPN. In de onderstaande tabel 1 staan de klinische eigenschappen van een aantal veelgebruikte chemotherapeutica samengevat. Zoals u zult zien komen in deze tabel

carboplatin en de nieuwe middelen lenalidomide en carfilzomib niet voor, omdat deze middelen nauwelijks polyneuropathie veroorzaken. Ook bij subcutane toediening van bortezomib komt veel minder vaak polyneuropathie voor dan bij intraveneuze toediening.

Chemotherapeuticum	Tumor	Polyneuropathie	Bijzonderheden
Cis-platinum	Verschillende	Puur sensibel	Coasting
Oxaliplatin	GI	Dunne vezel/Sensibel	Koude overgevoeligheid
Vincristine	Verschillende	Sensomotorisch	Begin: tintelende vingers
Taxol derivaten	Gyn/mamma	Sensomotorisch	(Sub)acuu
Thalidomide	MM	Dunne vezel/Sensibel	
Bortezomib	MM	Dunne vezel/Sensibel	Acuu, dosis-onafhankelijk

Legenda: GI gastro-intestinale tumoren; MM multipel myeloom; coasting het verschijnsel dat de neuropathie verergert na stoppen van het chemotherapeuticum

Aanvullend onderzoek

Het elektromyografie onderzoek of EMG heeft over het algemeen weinig toegevoegde waarde. Met EMG kan men een onderscheid maken tussen een axonale polyneuropathie (van de zenuwuitloper) of een demyeliniserende (van de zenuwschede) polyneuropathie. Alle CiPN zijn echter axonale polyneuropathieën, dus dat voegt weinig toe. Ten tweede kan men met EMG de ernst van de polyneuropathie kwantificeren. Dat kan echter ook met een klinische score, de common terminology criteria for adverse events (CTCAE).

CTCAE

Hieronder staan de meeste recente CTCAE criteria (v.4.0) en de internet-link voor CiPN (tabel 2): http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf

Adverse event	1	2	3	4	5
Peripheral motor neuropathy	Asymptomatic; clinical or diagnostic observation only; intervention not indicated	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation or degeneration of peripheral motor nerves					
Peripheral sensory neuropathy	Asymptomatic; loss of deep tendon reflexes or paresthesia	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation or degeneration of peripheral sensory nerves					
Neuralgia	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting selfcare ADL		
Definition: a disorder characterized by intense painful sensation along a nerve or group of nerves					

Bij klinische trials staan in de bijlage vaak ingewikkelde beslisbomen, bij welke toxiciteit welke actie ondernomen moet worden. In het algemeen kan gezegd worden dat men bij graad 1 toxiciteit op z'n hoede moet zijn, bij graad 2 een dosisreductie moet overwegen en bij graad 3 of hoger het betreffende middel moet discontinueren. Daarbij dient men zich te realiseren dat na staken van cis-platinum een polyneuropathie nog progressief kan zijn, welk verschijnsel “ coasting” wordt genoemd, en dat er bij bortezomib bij sommige patiënten een zeer snelle progressie kan optreden. Bij dit laatstgenoemde middel is er geen lineair verband tussen dosis-intensiteit of cumulatieve dosis en de ernst van de neuropathie, maar spelen waarschijnlijk genetische factoren een rol. Tot slot, bij patiënten met een pre-existente polyneuropathie, bijvoorbeeld door diabetes mellitus, verloopt de CiPN over het algemeen ernstiger en dient men dus extra alert te zijn. Een consult door de neuroloog kan nuttig zijn als men twijfelt of er wel sprake is van een polyneuropathie of als er aan een andere oorzaak van polyneuropathie dan CiPN wordt gedacht. Over het algemeen is een internist-oncoloog/hemato-oncoloog echter beter bekend met de toxiciteit van chemotherapie dan de neuroloog.

Behandeling

De behandeling van CiPN is primair tijdige onderkenning en zo nodig dosisreductie of discontinueren. Daarmee hebben de meeste chemo-geïnduceerde polyneuropathieën een redelijk goede prognose. Er bestaan geen goede kwaliteit klinische studies die hebben aangetoond dat middelen zoals Ca/Mg infusie, amifostine, glutathion, glutamine, acetyl-Lcarnitine of erythropoietine neuro protectief werken of herstel van een CiPN bevorderen. Bij motorische restverschijnselen van CiPN zoals bijvoorbeeld een klapvoet kan verwezen worden naar een fysiotherapeut

Relevante literatuur

Behandeling van Hersenmetastasen. Hoever gaan we ?

Ch. J. Vecht, MC Haaglanden, Den Haag

Inleiding

Ongeveer 15 tot 30 % van de systemische maligniteiten ontwikkelt één of meer hersenmetastasen. De belangrijkste symptomen zijn hoofdpijn (49 %), focale spierzwakte (mono- of hemiparese, 30 %), mentale veranderingen (32 %), onzeker lopen (loopataxie, 21 %), epileptische aanvallen (insulten, 18 %), spraakmoeilijkheden (afasie, 12 %), sensibele stoornissen (6 %) en gezichtsveldstoornissen (hemianopsie, 6 %). De verdeling van de lokalisatie in de hersenen komt overeen met het aanwezige volume ervan (85 % cerebrale hemisferen, 10-15 % cerebellum en 1-3 % hersenstam). In principe kunnen hersenmetastasen ontstaan vanuit iedere primair orgaan, maar als regel zijn de longen de primaire tumor of het er aan voorafgaande metastaseringsstation.

Sinds de laatste 15 jaar bestaan de belangrijkste behandelingsmodaliteiten uit neurochirurgische interventie, Stereotactische Radiotherapie (SRT) welke equivalent is aan Radiosurgery (gebruik van het Leksell bestralingsframe), of uit volledige schedelbestraling (Whole Brain Radiation Therapy; WBRT). Daarnaast maakt men van systemische chemotherapie en soms van targeted therapy gebruik, afhankelijk van de primaire tumor. Gezien de grote kans op hersenmetastasen bij het kleincellig longcarcinoom komt hier profylactische WBRT na systemische therapie in aanmerking, met kans op cognitieve deterioratie na 1½ jaar, vooral bij patiënten > 60 jaar (Slotman 2007, Le Pêchoux 2011).

Lokale Controle en Overleving

Een belangrijke doelstelling bij de behandeling van hersenmetastasen is lokale controle van de hersenmetastase en in tweede instantie verbetering van de overleving. Vaak combineert men bovengenoemde behandelingen om betere lokale controle te verkrijgen. Zo kan men beginnen met neurochirurgische ingrijpen, gevolgd door WBRT, al dan niet gevolgd door een boost in de vorm van SRT op het oorspronkelijke tumorveld. Het combineren van deze modaliteiten leidt tot een significant langere lokale controle (Rades 2012). Daarnaast is bij een betere Karnofsky performance score, een hogere dosis SRT en een kleiner volume van de metastase, de duur van de lokale controle langer (Molenaar 2009).

De overleving wordt vooral bepaald door uitgebreidheid van systemische metastasen en de aard van de primaire tumor en in mindere mate door de aanwezigheid van hersenmetastasen. Om die reden is bij patiënten in een relatief slechte conditie of met een relatief ongevoelige of behandelingsresistente primaire tumor, de overleving geen goede maat voor het effect van de behandeling.

Toepassing van Behandelingsmodaliteiten

In principe is WBRT nog steeds de aangewezen behandeling bij een slechte prognose op korte termijn. Gebruikelijke radiotherapie schema's zijn 10 x 3 Gy of 20 x 2 Gy, zonder verschil in effect (Tsao 2012). Bij een matige tot slechte prognose op korte termijn is een eventueel nadelig effect van WBRT op de cognitie van minder belang, omdat dit vooral late effecten zijn die zich na een of twee jaar kunnen manifesteren. Een aparte omstandigheid vormt het aantal en de omvang van de hersenmetastasen. Bij een solitaire metastase komt neurochirurgische interventie (zodanig ook voor weefseldiagnose) of SRT in aanmerking. Bij maximaal 4 hersenmetastasen met een diameter < dan 3.5 - 4 cm behandeling met SRT.

Toepassing van de huidige behandelingsmodaliteiten - al dan niet in combinatie - leidt tot een mediane overleving van 3 maanden in de slechtste prognosegroep (14 % van alle patiënten), tussen 5 - 9 maanden in de gemiddelde prognosegroep (62 %) en ongeveer 16 maanden in de beste prognosegroep (13 %, Sperduto 2012). Hierbij is nog geen rekening gehouden met relatief grote verschillen binnen deze prognosegroepen, afhankelijk van de primaire tumor. Bij het longcarcinoom hangt de prognose af van de Karnofsky performance score, leeftijd, aanwezigheid van extracraniele metastasen en aantal hersenmetastasen. Bij het melanoom van de Karnofsky en het aantal hersenmetastasen. Bij het mammacarcinoom van het tumor-subtype, Karnofsky en leeftijd (Sperduto 2012). De verschillen tussen de primaire tumoren zijn vermoedelijk een reflectie van de combinatie van tumor-load en gevoeligheid van de tumor voor therapie,

met de Karnofsky tevens als weerspiegeling van de vitaliteit van de patient, en daarmee van de mate waarin men belastende therapie kan toedienen. Om deze reden speelt bij de keuzes in de behandeling van hersenmetastasen, de aard van primaire tumor een grote rol. De belangrijkste overweging om van anti-tumor behandeling af te zien is een slechte prognose op korte termijn dwz. minder dan 1-2 maanden. Een strikt palliatieve behandeling met alleen corticosteroiden leidt tot een overleving van 4 - 6 weken.

Toepassing van Systemische Therapie

Een goede illustratie van de gevoeligheid voor systemische therapie is het mammacarcinoom. Voor het mammacarcinoom geldt in zijn algemeenheid dat behandeling met systemische therapie ook na lokale behandeling van hersenmetastasen leidt tot een betere overleving (Kim 2011). De uitzondering op deze regel zijn triple-negatieve patiënten. Hierbij is de overleving zowel met als zonder hersenmetastasen slechter dan bij niet-triple-negatieve patiënten, maar is tegelijk de lokale controle van hersenmetastasen met SRT onafhankelijk van de receptor-status (Xu, 2012). Wellicht gaat toepassing van targeted therapie ook een rol spelen bij de behandeling van hersenmetastasen bij het niet-kleincellig longcarcinoom.

Pseudo-progressie en Radionecrose

Sinds de introductie van de SRT, m.a.w. toediening van een hoge bestralingsdosis op een beperkt veld is het fenomeen van de pseudo-progressie ontstaan. Hieronder verstaan we radiologische progressie, vaak bij asymptomatische patiënten, hoewel neurologische verslechtering kan optreden ten gevolge van deze soms tijdelijke weefselreactie of radionecrose. Diagnostiek hiervan is lastig, waarbij perfusie-MRI vaak onmisbaar maar niet feilloos is. Spontaan kan er verbetering optreden met een oplossen van de radiologische progressie. Behandeling met steroiden (in lage dosis) is vaak effectief, en er lijkt gevoeligheid te bestaan voor de angiogenese-remmer bevazucimab, en soms neurochirurgisch ingrijpen ter verwijdering van de necrose of zekerheid te krijgen omtrent de aard van de progressie. Bij patiënten met pseudo-progressie lijkt de overleving langer dan in de hele groep patiënten met hersenmetastasen (Wiggenraad 2012).

Conclusies en aanbevelingen

Behandeling van hersenmetastasen is allereerst gericht op lokale controle. Gezien de al vaak aanwezigte of potentieel ernstig invaliderende symptomen van hersenmetastasen (hemiparese, afasie, slechte mobiliteit) is het doel het voorkomen of tegengaan van neurologische uitval. Ondanks het feit dat hersenmetastasen relatief veel hersenoedeem vormen, is het gunstige effect van corticosteroiden (dexamethason) meestal beperkt in tijd - vaak niet langer dan 2 à 3 weken, waarna verdubbeling van de dosis vaak noodzakelijk is, etcetera - en langdurig hoge doseringen zoals bekend hinderlijke of ernstige bijwerkingen kunnen geven.

Bij de keuze van behandeling bestaan er dus een groot aantal behandelingsmodaliteiten, en komt de keuze als regel tot stand in multidisciplinair overleg. Hierbij zijn er meestal meerdere opties, en is meer dan één optie vaak goed te rechtvaardigen. Gezien het belang van behoud van een goede Karnofsky status - die een onafhankelijk prognostische factor is - speelt tijd een belangrijke factor, zowel bij de planning van het overleg als van de daaropvolgende behandeling. Bij onverhoopte verslechtering neemt de kans op behandelingssucces snel af, en geldt de noodzaak van het geven van steroiden als een slechte prognostische factor.

Literatuur

- Kim HJ, Im SA, Keam B, Kim YJ, et al Clinical outcome of central nervous system metastases from breast cancer: differences in survival depending on systemic treatment. J Neurooncol. 2012 Jan;106(2):303-13.
- Le Pêchoux C, Laplanche A, Faivre-Finn C et al Clinical neurological outcome and quality of life among patients with limited small-cell cancer treated with two different doses of prophylactic cranial irradiation in the intergroup phase III trial. Ann Oncol. 2011 May;22(5):1154-63.
- Molenaar R, Wiggenraad R, Verbeek - de Kanter A, Walchenbach R, Vecht Ch J Relationship between volume, dose and local control in stereotactic radiosurgery of brain metastasis. British Journal of Neurosurgery, April 2009; 23(2): 170-178
- Niwiaska A, Pogoda K, Murawska M, Niwiaski P. Factors influencing survival in patients with breast cancer and single or solitary brain metastasis. Eur J Surg Oncol. 2011 Jul;37(7):635-42.
- Rades D, Kueter JD, Gliemroth J, Veninga T, Pluemer A, Schild SE. Resection plus whole-brain

irradiation versus resection plus whole-brain irradiation plus boost for the treatment of single brain metastasis. *Strahlenther Onkol.* 2012 Feb;188(2):143-7.

- Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G et al; EORTC Radiation Oncology Group and Lung Cancer Group. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2007 Aug 16;357(7):664-72.
- Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol.* 2012 Feb 1;30(4):419-25.
- Tsao MN, Lloyd N, Wong RK, et al Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Apr 18;4:CD003869.
- Wiggeraad R, Verbeek-de Kanter A, Mast M, et al Local progression and pseudo progression after single fraction or fractionated stereotactic radiotherapy for large brain. metastases. A single centre study. *Strahlenther Onkol.* 2012 Aug;188(8):696-701.
- Xu Z, Schlesinger D, Toulmin S, Rich T, Sheehan J. Impact of triple-negative phenotype on prognosis of patients with breast cancer brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Nov 1;84(3):612-8.

Systeemtherapie bij blaascarcinoom, wat brengt de toekomst ?

S. Rottey, UGent

The incidence of invasive bladder cancer in the European Union is about 20/100.000/year, the mortality counts for about 8/100.000 per year. Seventy % of bladder cancer patients are aged > 65 years. Most cases of muscle invasive bladder cancer (80-90%) present as primary invasive bladder cancer. Up to 15% however have a history of non-muscle invasive bladder cancer.

Muscle invasive urothelial cancer is an aggressive, biologically heterogeneous disease, characterized by mutations or deletions in tumor suppressor genes leading to genomic instability and a more aggressive phenotype. Survival in advanced disease is poor with currently available treatment strategies. Outcomes with even the most active chemotherapeutic regimens are poor with an average response rate of 50% and a median overall survival of 13-15 months with cisplatin-based therapies. Despite several decades of trials investigating a number of novel chemotherapeutic agents and combinations, cisplatin-based chemotherapy remains the only therapy shown to improve survival.

Recent technological advances in molecular profiling have led to the identification of driver genetic alterations in cancer that can be therapeutically exploited for clinical benefit.

Novel cytotoxic agents

Several antifolates (*pemetrexed* and *pralatrexate*) are under investigation.

Tesetaxel (an oral semisynthetic taxane derivative) and *Nab-Paclitaxel* (nanoparticle albumin-bound paclitaxel) are under investigation in urothelial cancer.

Eribulin (a synthetic analog of the naturally occurring compound halichondrin B, it disrupts microtubule polymerization leading to the accumulation of nonfunctional tubulin aggregates) and *Amrubicin* (a synthetic 9-amino anthracycline that inhibits topoisomerase II) are administered in bladder cancer clinical trials.

Novel molecularly targeted agents

Trastuzumab (humanized monoclonal antibody that binds HER2/Neu), Cetuximab (recombinant humanized monoclonal antibody targeting EGFR), Gefitinib (oral small molecule inhibitor of EGFR), Erlotinib (oral EGFR tyrosine kinase inhibitor), Lapatinib (oral dual EGFR and HER2 tyrosine kinase inhibitor) are subject of clinical trials in bladder cancer in first and second line metastatic disease with or without chemotherapy, some of them in neoadjuvant setting.

Agents targeting the vascular endothelial growth factor like *Bevacizumab* (monoclonal recombinant humanized antibody that binds all isoforms of VEGF), *Aflibercept* (a soluble recombinant receptor that binds all isoforms of VEGF), *Sorafenib*, *Sunitinib*, *Pazopanib* and *Vandetanib* (all multitarget tyrosine kinase inhibitors targeting different proteins) show limited efficacy in urothelial cancers and are investigated in different indications in this disease.

Everolimus (a mTOR inhibitor) is also under investigation.

Immunotherapy

Ipilimumab (a monoclonal antibody targeting CTLA-4) and DN24-02 (an autologous cellular immunotherapy product targeting HER2/Neu) are currently being investigated.

ASCO-abstracts 2012

Abstract 4506 Randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin (GC) with or without cetuximab (CET) in patients with advanced urothelial carcinoma. GC/CET was feasible with no outcome improvement but higher AEs.

Abstract 4507 Biomarker analysis and final results of INT70/09 phase II proof-of-concept study of pazopanib (PZP) in refractory urothelial cancer (UC). This is the 1st trial ever presented to meet the primary endpoint with a targeted drug in UC. A role for antiangiogenesis in UC has been set.

Abstract 4574 Results of a phase II study of pralatrexate in patients with advanced/metastatic relapsed transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Pralatrexate showed evidence of activity and durable disease control when used as a single agent in pts with advanced bladder cancer, although the overall response rate was modest.

Abstract 4581 Phase II trial of neoadjuvant gemcitabine (G) and cisplatin (C) with sunitinib (S) in patients (pts) with muscle-invasive bladder cancer (MIBC). Despite incomplete accrual, the pT0 rate was low suggesting that S does not add to GC.

Abstract 4586 A phase II trial of neoadjuvant dasatinib (Neo-D) in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder (miUCB): Hoosier Oncology Group GU07-122 trial. Neoadjuvant dasatinib preceding RC is feasible in miUCB patients.

Abstract 4587 Long-term progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) to pemetrexed (P) as single agent in metastatic urothelial carcinoma (MUC): A Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) systematic review. Our longer and multicenter follow-up shows that single agent P in monotherapy as second, third and fourth line in MUC is associated with high activity and long-time survival specially in metastatic nodal MUC.

Abstract 4590. Second-line treatment of advanced urothelial cancer with paclitaxel and RAD001 (everolimus) in a German phase II trial (AUO trial AB 35/09). Frequency and severity of toxicities were acceptable. Using the combination of RAD001 and paclitaxel as second-line treatment for advanced urothelial cancer after cisplatin-failure, response rates and survival times comparable to vinflunine were observed.

Abstract TPS4672 Phase II trial of cabazitaxel in patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract who have progressed within less than 12 months after cisplatin-based chemotherapy: A Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) study. Trial in progress

Abstract TPS4673 Design of a phase II randomized, open-label trial of DN24-02, an autologous cellular immunotherapy targeting HER2/neu, in patients with surgically resected urothelial cancer at high risk of recurrence. Trial in progress

Abstract TPS4675 Randomized phase II study of docetaxel with or without ramucirumab (IMC-1121B) or icrucumab (IMC-18F1) in patients with urothelial transitional cell carcinoma (TCC) following progression on first-line platinum-based therapy. Trial in progress

Abstract TPS4676 Phase II trial of gemcitabine and cisplatin plus ipilimumab as first-line treatment for metastatic urothelial carcinoma. Trial in progress

Abstract e15003 Phase II trial of tamoxifen for progressive advanced urothelial carcinoma following prior chemotherapy. Tamoxifen exhibited potential activity in a subset of patients with advanced UC following chemotherapy.

Abstract e15006 Efficacy and tolerability of biweekly gemcitabine plus cisplatin (GEMCIS) or gemcitabine plus paclitaxel (GEMPAC) as neoadjuvant chemotherapy in patients with muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder. Biweekly GEMCIS or GEMPAC regimens were active and exceptionally well tolerated in the neoadjuvant setting in patients with muscle invasive UCB, producing favorable pathologic outcomes in an initial cohort of patients.

Abstract e15010 Early outcome results of a phase I/II study for an IL-2/T-cell receptor fusion protein in combination with gemcitabine and cisplatin (GC) in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (UC). The early response pattern is encouraging in that ALT-801 may be a novel, active immunotherapy for UC.

References

1. Novel agents in invasive urothelial cancer. Balar AV, Milowsky MI. Clin Adv Hematol Oncol. 2012 Aug;10(8):504-16.
2. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Bellmunt J, Orsola A, Wiegel T, Guix M, De Santis M, Kataja V; ESMO Guidelines Working Group. Ann Oncol. 2011 Sep;22 Suppl 6:vi45-9.
3. Clinical Significance of ErbB Receptor Family in Urothelial Carcinoma of the Bladder: A Systematic Review and Meta-Analysis. Tsai YS, Cheng HL, Tzai TS, Chow NH. Adv Urol. 2012;2012:181964. Epub 2012 Sep 9.
4. <http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts>

Adjuvante therapie bij oudere patiënten - Balanceren tussen over- en onderbehandeling

J.E.A. Portielje, HAGA Ziekenhuis, Den Haag

Hoewel een minderheid van de oudere patiënten met kanker op dit moment wordt behandeld met adjuvante therapie neemt het percentage geleidelijk toe. Er zijn aanwijzingen dat er zowel sprake is van overbehandeling van kwetsbare ouderen als onderbehandeling van vitale ouderen. Helaas is er nauwelijks wetenschappelijk onderzoek om ons te leiden bij betere selectie van oudere patiënten voor adjuvante behandelingen.

Cijfers van de kankerregistratie laten zien dat de verbetering in prognose, die zowel voor mammacarcinoom als coloncarcinoom in de loop van de tijd geldt, leeftijd afhankelijk is, en dat deze verbetering bij oudere patiënten duidelijk achterblijft. In de literatuur wordt dit effect frequent toegeschreven aan onderbehandeling, waaronder het achterwege laten van werkzame adjuvante behandelingen. Dit wordt beargumenteerd met retrospectieve studies die laten zien dat ouderen die met chemotherapie werden behandeld een betere overleving hadden. Deze uitkomst kan echter ook goed worden verklaard door selectie bias omdat vitale patiënten over het algemeen een meer uitgebreide behandeling krijgen. Aan prospectief onderzoek naar de effectiviteit van adjuvante chemotherapie bij zowel mammacarcinoom als coloncarcinoom namen slechts kleine aantallen ouderen deel en er mag worden verondersteld dat dit een vitale populatie betrof. Voor deze populatie werd, zij het een beperkte, overlevingswinst gezien bij adjuvante behandeling, doch er was ook toxiciteit gerelateerde sterfte van 1 a 2 procent. Anders dan vaak wordt verondersteld is ook het wetenschappelijk bewijs voor adjuvante hormonale therapie voor mammacarcinoom bij ouderen vrij beperkt.

Per definitie moeten bij adjuvante behandelingen veel patiënten worden behandeld om bij enkele een ziekterecidief te voorkomen. Inschatten of individuele oudere patiënten baat kunnen hebben van adjuvante behandelingen of juist het risico lopen op ernstige bijwerkingen blijft een proces waarin de behandelaar moet wikkelen en wegen. Met behulp van een geriatrisch assessment kunnen tevoren onbekende functionele of gezondheidsproblemen aan het licht komen en kan een betere inschatting worden gemaakt hoe vitaal een patiënt werkelijk is. Natuurlijk moet met patiënten over hun wensen en persoonlijke behandeldoelen gesproken worden, waarbij het belangrijk is om te bespreken dat de baten van adjuvante therapie in de toekomst liggen terwijl veel bijwerkingen direct optreden.

Bij adjuvante behandelingen is dosisadherentie van belang voor de effectiviteit, dus er lijkt geen plaats voor dosisreductie bij het stijgen van de leeftijd. Voor coloncarcinoom laat subset analyse zien dat er boven 70 jaar Waarschijnlijk geen winst is van de toevoeging van oxaliplatin aan 5-FU of capecitabine. Vitale vrouwen met een hoog risico hormoonreceptor negatief mammacarcinoom kunnen behandeld worden met 4 kuren AC of 4 kuren TC. Er zijn aanwijzingen dat uitbreiding tot 6 kuren geen additionele winst oplevert en CMF lijkt inferieur aan deze beide schema's. Bij oudere vrouwen met een hoog risico hormoon receptor positief mammacarcinoom en een redelijke levensverwachting kan op basis van het bijwerkingen profiel een keuze worden gemaakt tussen een aromatase inhibitor of tamoxifen.

Om in de toekomst de juiste ouderen voor adjuvante behandelingen te kunnen selecteren is wetenschappelijk onderzoek nodig. Met fase 3 onderzoek is het niet goed mogelijk om in de heterogene populatie ouderen te onderzoeken bij wie gangbare behandelingen zinvol zijn. Prospectief cohort onderzoek lijkt op dit moment de beste manier om vooruitgang te boeken. Prospectieve registratie moet dan naast oncologische kenmerken en behandeling ook geriatrische kenmerken en comorbiditeit beslaan en naast ziekteverjaer en overall survival zou overleving met behoud van functie en onafhankelijkheid als belangrijk eindpunt bestudeerd moeten worden.

This image shows a full page of blank, lined paper. It features approximately 28 horizontal blue lines spaced evenly across the page, typical of standard notebook paper. The lines are thin and light blue, set against a plain white background. There are no margins, text, or other markings on the page.

Invloed van roken op de farmacokinetiek en toxiciteit van behandeling met paclitaxel en docetaxel

A-J. M. de Graan, Erasmus MC, Rotterdam

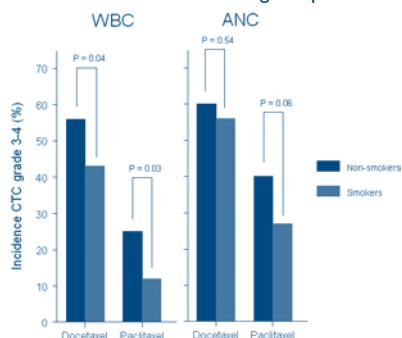
Roken veroorzaakt 30% van alle sterfgevallen aan kanker en er is een causaal verband aangetoond tussen roken en het ontstaan van meer dan 10 verschillende tumor typen. Ondanks de kennis over de schadelijke effecten van roken, blijft de prevalentie van rokers onder de bevolking hoog. In Nederland roken nog steeds bijna 3.5 miljoen mensen. Wereldwijd zijn er meer dan 1.3 miljard mensen die roken, en dit aantal is stijgende.

In sigarettenrook zitten stoffen die leverenzymen (cytochroom P 450 (CYP) en uridine difosfaat glucuronosyltransferase (UGT)) induceren. Dit kan potentieel de farmacokinetiek (en daarmee de toxiciteit en effectiviteit) van middelen die door deze enzymen worden afgebroken beïnvloeden. Het is bekend dat roken het metabolisme van verschillende middelen versnelt, zoals van bijvoorbeeld clozapine, quinine en propanol. Ook de afbraak van anti-kanker middelen kan worden beïnvloed door roken. Erlotinib (afgebroken door CYP3A4 en CYP1A2) wordt bijvoorbeeld bijna 3 keer zo snel afgebroken in rokers dan in niet-rokers (Hamilton et al, Clin Can Res, 2006). Wanneer rokers, behandeld met erlotinib, een dubbele dosering krijgen (300 mg i.p.v. 150 mg), krijgen zij evenveel bijwerkingen als niet-rokers. Ook de systematische blootstelling in rokers die een dubbele dosering ontvangen is gelijk aan de blootstelling in niet-rokers (Hughes et al, J Clin Oncol, 2009). Verder is er bekend dat rokers die met irinotecan behandeld worden een 40% lagere systemische blootstelling aan de actieve stof (SN-38) hebben (van der Bol et al, J Clin Oncol, 2007). Irinotecan wordt afgebroken door CYP3A4 en carboxylesterases, maar UGT1A1 is ook betrokken bij het metabolisme.

De taxanen docetaxel en paclitaxel hebben een grote variatie in toxiciteit, metabolisme en effectiviteit. Omdat taxanen ook door het leverenzym CYP3A4 gemetaboliseerd worden was de hypothese dat roken behandeling met taxanen zou kunnen beïnvloeden. Dit zou kunnen leiden tot suboptimale behandeling of een stijging in toxiciteit. Kennis van de invloed van roken op de behandeling van taxanen is belangrijk om deze therapieën verder te kunnen individualiseren.

In deze studie zijn rookgedrag en toxiciteit tijdens de behandeling geregistreerd en zijn farmacokinetische parameters bepaald in 566 patiënten (waarvan 429 niet-rokers en 137 rokers) behandeld met docetaxel (n=290) of paclitaxel (n=276).

Rokers behandeld met docetaxel hadden minder graad 4 neutropenie dan niet rokers (35% versus 52%; $P = 0.01$). Ook hadden rokers behandeld met paclitaxel minder graad 3-4 leukopenie dan niet-rokers (12% versus 25%; $P = 0.03$; zie figuur). Opmerkelijk was dat niet-rokers voor behandeling met paclitaxel een lagere WBC en ANC hadden dan rokers ($P = 0.0001$). Deze verschillen in toxiciteit tijdens therapie kunnen niet verklaard worden door de blootstelling aan paclitaxel of docetaxel, deze waren gelijk in rokers en niet-rokers.



Het verschil in WBC en ANC waarden voor de start van paclitaxel therapie komen overeen met data in gezonde vrijwilligers. Het is eerder aangetoond dat rokers hogere WBC en ANC hebben dan niet-rokers.

Dat dit verschil blijft bestaan tijdens het geven van chemotherapie met paclitaxel was nog niet bekend. Een mogelijke verklaring voor deze observatie is dat alveolaire macrofagen gestimuleerd worden door sigaretten rook en hierdoor interleukines en groeifactoren gaan produceren. Dit leidt tot verhoogde productie van leucocyten in het beenmerg. Welke stof in sigaretten rook verantwoordelijk is voor dit beschermende effect is nog onbekend. Meer kennis over deze stof zou kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe methoden om beenmerg toxiciteit tijdens chemotherapie te voorkomen.

Aanbevolen literatuur:

- de Graan AJ, Loos WJ, Friberg LE, Baker SD, van der Bol JM, van Doorn L, Wiemer EA, van der Holt B, Verweij J, Mathijssen RH. Influence of Smoking on the Pharmacokinetics and Toxicity Profiles of Taxane Therapy. *Clin Cancer Res* 2012;18:4425-32
- Lewis LD, Ratain MJ. Might cigarettes be a “smoking gun” to reduce taxane myelotoxicity? *Clin Cancer Res*. 2012 18:4219-21
- Hamilton M, Wolf JL, Rusk J, Beard SE, Clark GM, Witt K, Cagnoni PJ. Effects of smoking on the pharmacokinetics of erlotinib. *Clin Cancer Res*. 2006;12:2166–71
- Hughes AN, O'Brien ME, Petty WJ, Chick JB, Rankin E, Woll PJ, Dunlop D, Nicolson M, Boinpally R, Wolf J, Price A. Overcoming CYP1A1/IA2 mediated induction of metabolism by escalating erlotinib dose in current smokers. *J Clin Oncol*. 2009;27:1220-6
- van der Bol JM, Mathijssen RH, Loos WJ, Friberg LE, van Schaik RH, de Jonge MJ, et al. Cigarette smoking and irinotecan treatment: pharmacokinetic interaction and effects on neutropenia. *J Clin Oncol* 2007;25:2719–26

Kan G-CSF doelmatiger worden ingezet

M.-J.B. Aarts, MUMC+, Maastricht

Introduction

Febrile neutropenia (FN) is a side effect of cancer treatment, sometimes causing life-threatening infections. Treatment of this complication consumes a large part of direct medical costs of cancer care, primarily due to hospitalization costs.

Prophylactic use of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) significantly reduces the risk for FN. Updated G-CSF guidelines lowered the FN risk threshold from 40% to 20% for primary G-CSF prophylaxis, based on clinical grounds. With the introduction, of amongst others, the combined use of anthracyclines and taxanes in the (neo-) adjuvant breast cancer setting, the number of patients being candidate for prophylactic G-CSF use has sharply increased, with an important impact on health care resources.

Interestingly, we and others observed that irrespective of tumour type or chemotherapy regimen the risk of FN is highest during the first two cycles of chemotherapy. Thereafter, the risk rapidly declines, and the benefit of G-CSF largely seems to disappear.

Hence, we hypothesized that to improve the cost-effectiveness of primary G-CSF prophylaxis, G-CSF use may be limited to the first chemotherapy cycles in contrast to the current practice of continued G-CSF prophylaxis.

Therefore, we performed an open randomized phase III study in patients with breast cancer, addressing whether G-CSF prophylaxis could be limited to the first two chemotherapy cycles as compared to the current practice of continuous G-CSF prophylaxis during all chemotherapy cycles.

Patients and methods

Breast cancer patients who were considered fit enough to receive 3-weekly chemotherapy in the adjuvant, neo-adjuvant or advanced setting were eligible, if there was an increased risk of FN with either more than 20% risk of FN or with 10-20% risk of FN in the presence of one or more patient risk factors for FN. Patients were randomly assigned (1:1) to primary G-CSF prophylaxis during the first two chemotherapy cycles only (experimental arm) or to primary G-CSF prophylaxis throughout all chemotherapy cycles (standard arm). Pegfilgrastim in a 6 mg fixed dose, was administered 24-30 hours after chemotherapy administration. It was advised, but not mandatory, to use primary prophylactic ciprofloxacin in both arms throughout all six chemotherapy cycles.

Safety was monitored by case report forms of adverse events and changes in laboratory values. An Independent Data Monitoring Committee (IDMC) performed planned safety analyses after every 50 patients included.

Statistics

This study was designed as a non-inferiority study. The primary efficacy postulation of this study was that the incidence of FN with primary G-CSF prophylaxis during the first two chemotherapy cycles only was not inferior to primary G-CSF prophylaxis throughout all chemotherapy cycles using a non-inferiority margin of 7.5% difference. Febrile neutropenia was defined as $ANC \leq 0.5 \times 10^9/l$, or $1.0 \times 10^9/l$ or less and expecting to fall below 0.5 within the next 24 hours and a temperature of $\geq 38.5^\circ C$ once or $\geq 38.0^\circ C$ for more than twelve hours.

To test for non-inferiority a sample size of 105 assessable patients per treatment arm was needed to ensure an overall power of 80%, using a two-sided significance level of 5%. To account for drop-outs, we aimed to include a total of 230 patients. Patients were stratified according to use of primary antibiotic prophylaxis (yes/no), (neo-) adjuvant versus advanced setting, age (≤ 65 and >65 years) and ECOG performance status (≥ 2 versus 0 to 1). The Cochrane-Mantel-Haenszel approach was used to analyse the incidence of FN performed on the intention-to-treat population. The economic evaluation was performed prospectively from a health care perspective alongside the clinical trial.

Results

After inclusion of 167 eligible patients, the Independent Data Monitoring Committee advised premature study closure, because of an unexpected high FN rate in the experimental treatment arm. The baseline characteristics were well balanced, the majority of patients were younger than 65 years of age, had a ECOG performance score of 0-1 and were treated in (neo-) adjuvant setting with TAC chemotherapy.

In the G-CSF 1-6 cycles arm, 8 out of 84 patients (10%) experienced at least one FN event, while in the G-CSF 1-2 cycles arm FN was experienced in 30 out of 83 patients (36%). The highest incidence of FN occurred in the third chemotherapy cycle of the experimental arm (24% of patients); this was the first cycle without G-CSF prophylaxis. Almost all patients experienced only one FN episode. In our patient population, we couldn't identify any risk factor to be of influence for the risk of FN or time to first FN event, due to our homogenous patient population predominantly consisting of young patients with a good performance score and mainly a (neo-) adjuvant treatment setting.

Fever without neutropenia occurred in 19% of patients of both treatment arms. The clinically documented site of infection was predominantly respiratory, while in 7% of patients no clinical site was identified. Microbiological documented infections occurred more often in the experimental arm, in 5 patients, versus in 2 patients of the standard arm. No gram-negative infections were documented in the standard arm versus in 3 patients in the experimental arm. Of the patients who developed FN, only one patient had a documented gram-positive infection.

Non-hematologic toxicity was mainly gastro-intestinal. In the standard treatment arm, 18 (21%) patients were admitted to the hospital versus 13 (16%) patients in the experimental arm, mainly for gastro-intestinal complaints and fever. No patients died due to infection or other toxicity.

Premature chemotherapy cessation due to toxicity was not different between both treatment arms: 5% of patients in the standard arm and 6% of patients in the experimental arm. Chemotherapy dose delay (TAC) occurred in 11% of patients in the standard arm and in 6% of patients in the experimental arm, while dose reductions were applied in 8% of patients in both treatment arms.

In the experimental arm, 7% of 83 patients received secondary antibiotic prophylaxis and 17% of 83 patients secondary G-CSF prophylaxis, whereas in the standard arm, 5% of 84 patients received secondary antibiotic prophylaxis because of an FN episode.

Over all cycles, the mean total costs were € 20,658 (95% CI € 20,049 to € 21,247) per patient in the G-CSF 1-6 cycles arm and € 17,168 (95% CI € 16,239 to € 18,029) in the G-CSF 1-2 cycles arm. This resulted in mean extra costs of € 3,491 (95% CI € 2,461 to € 4,458) per patient when G-CSF was continued over all cycles.

Chemotherapy and G-CSF largely determined total costs: 83% in the G-CSF 1-6 cycles versus 78% in the G-CSF 1-2 cycles arm. As expected, FN-related costs were higher in the G-CSF 1-2 cycles arm. The incremental cost-effectiveness ratio for the G-CSF 1-6 cycles compared to the G-CSF 1-2 cycles arm was € 13,112 per patient with episode of FN prevented.

Conclusion

Combining myelotoxic drugs in early breast cancer patients at high risk of FN require G-CSF prophylaxis according to international guidelines. We tested the hypothesis whether limiting of primary G-CSF prophylaxis to the first two chemotherapy cycles would be safe in order to improve cost-effectiveness. G-CSF prophylaxis throughout all chemotherapy cycles is more effective, but more costly, compared to prophylaxis limited to the first two cycles. Whether G-CSF prophylaxis throughout all chemotherapy cycles is considered cost-effective depends on the willingness to pay per patient with episode of FN prevented or depends on how much one is willing to pay per FN episode prevented.

Reference

1. Kuderer NM, Dale DC, Crawford JC, et al: Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 106:258–2266, 2006
2. Timmer-Bonte JN, de Boo ThM, Smit HJ et al: Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte-colony stimulating factor: a Dutch randomized phase III study. *J Clin Oncol* 23:7974-7984, 2005
3. Cullen M, Bajjal S: Prevention of febrile neutropenia: use of prophylactic antibiotics. *Br J Cancer* 101:S11-14, 2009 (suppl 1)
4. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA et al: 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte colony-stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumors. *Eur J Cancer* 47:8-32, 2011
5. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al: First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase

6. Martin M, Lluch A, Segui M, et al: Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte colony stimulating factor to the TAC regimen. *Ann Oncol* 8:1181-1183, 2006
7. von Minckwitz G, Kümmel S, du Bois A, et al: Pegfilgrastim +/- ciprofloxacin for primary prophylaxis with TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide) chemotherapy for breast cancer. Results from the GEPARTIO study. *Ann Oncol* 19:292-298, 2008

-
- This image shows a full page of blank, lined paper. It features approximately 20 evenly spaced horizontal blue lines across its entire width. The paper is otherwise completely empty, with no margins, text, or other markings.

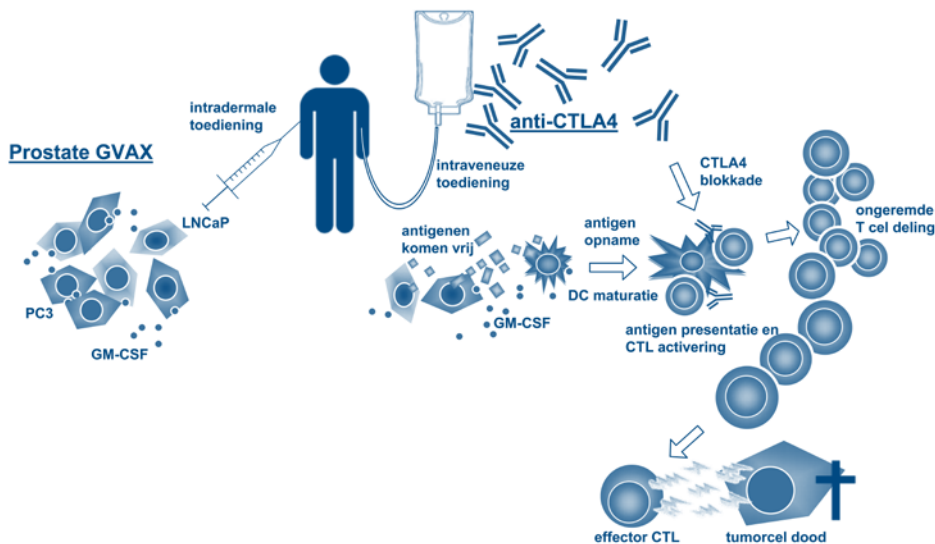
This image shows a full page of blank, lined paper. It features approximately 28 horizontal blue lines spaced evenly across the page, typical of standard notebook paper. The lines are thin and light blue, set against a plain white background. There are no margins, text, or other markings on the page.

Immunologisch monitoren van prostaatkankerpatiënten behandeld met immuuntherapie

T. de Gruijl, VUmc, Amsterdam

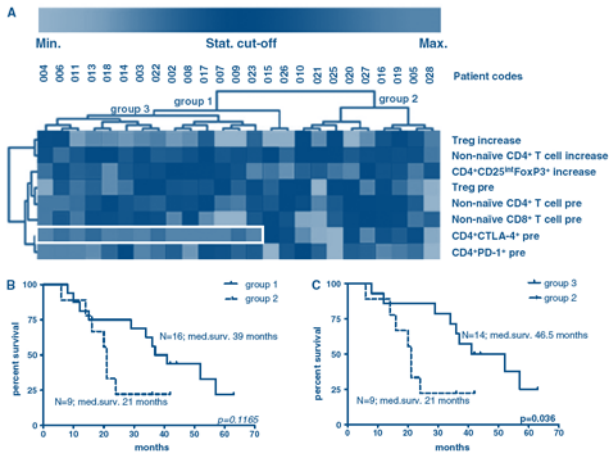
Eén op de zes mannen komt op enig moment in zijn leven in aanraking met prostaatkanker. Voortschrijdend inzicht in de mechanismen die ten grondslag liggen aan deze ziekte heeft geleid tot innovatieve behandelstrategieën. Immuuntherapie speelt hierin een steeds belangrijkere rol. [1-3] Immuuntherapeutische strategieën, zoals passieve immunisatie, actieve vaccinatie, en in het bijzonder T-cel checkpoint blokkade, zijn klinisch actief gebleken bij prostaatkanker. Castratie-resistente prostaatkanker (CRPK) is een ziekte met beperkte behandel mogelijkheden, waarvoor mediane overleving varieert van 12,2 tot 21,7 maanden. [3] Gemetastaseerde CRPK wordt gekenmerkt door stijgende PSA serumwaarden na androgeen ablatie, zonder duidelijke klinische symptomen. In 2010 werd de autologe cellulaire immuuntherapie sipuleucel-T (Provenge) gelicenseerd voor de behandeling van patiënten met asymptomatische of minimaal symptomatische gemetastaseerde CRPK door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA). Deze beslissing was gebaseerd op een bewezen overlevingsvoordeel in klinische Fase III studies, een eerste bewijs van de effectiviteit van immuuntherapie in de behandeling van CRPK. [4] Hoewel Sipuleucel-T een doorbraak in het veld vertegenwoordigt, lijkt het een verre van ideaal product. De kosten en logistieke complicaties zijn aanzienlijk. Met de huidige kennis zijn krachtiger vaccins te ontwerpen. Centraal hierin staan dendritische cellen (DC's). DC's zijn de schildwachtcellen van het lichaam die speciaal uitgerust zijn om bij dreigend gevaar het immuunsysteem te alarmeren en zo te zorgen voor een tijdige en adequate afweer middels cytotoxische T-cellen.

GVAX is een allogene cellulair vaccin dat bestaat uit de LNCaP en PC-3 prostaatkanker cellijnen die genetisch zijn gemanipuleerd om grote hoeveelheden GM-CSF uit te scheiden. Het GVAX vaccin wordt na bestraling in de dermis geïnjecteerd, waar het lokaal DC's zal aantrekken en activeren (zie Figuur 1). Na antigen opname (vrijgekomen uit het vaccin) zullen de door de GM-CSF geactiveerde DC's naar lokaal drainerende lymfeklieren migreren om daar T-cellen aan te schakelen tegen tumorantigenen uit het vaccin afkomstig. In Fase II studies werden bemoedigende resultaten qua mediane overleving en antilichaamresponsen gevonden: beide namen toe met verhoging van de vaccindosis. [1-3] Monoklonale antilichamen die aan negatief regulatoire moleculen binden aan het oppervlak van geactiveerde T-cellen vormen een andere veelbelovende vorm van immuuntherapie voor CRPK. Deze zogenaamde immunologische checkpoint moleculen zorgen ervoor dat geactiveerde T-cellen niet ongeremd blijven delen en zo weefselschade en autoimmuniteit kunnen veroorzaken. Een voorbeeld is CTLA-4 dat met hoge aviditeit bindt aan de co-stimulatoire moleculen CD80 en CD86 op DC's. Door deze interactie te blokkeren met het volledig humane monoklonale anti-CTLA-4 antilichaam ipilimumab wordt een feedback loop in m.n. cytotoxische T-cellen onderbroken en blijven deze delen en reageren tegen de tumor (zie ook Figuur 1). Ipilimumab werd onlangs goedgekeurd door de Amerikaanse FDA voor de behandeling van gemetastaseerd melanoom, waar het in een gerandomiseerde Fase III trial duurzame responsen kon induceren. [5] In een pilot studie met 14 patiënten met gemetastaseerd CRPK, ondergingen twee patiënten $\geq 50\%$ daling van de PSA serumwaarden. [6] De meest voorkomende bijwerkingen van ipilimumab zijn inflammatoire autoimmuuniteitsaandoeningen zoals colitis, dermatitis en hypophysitis, die soms ernstig van aard kunnen zijn. Waakzaamheid is hierbij geboden, maar deze bijwerkingen kunnen in vrijwel alle gevallen goed behandeld worden met steroïde immuunsuppressiva. [6] Gezien deze aanzienlijke bijwerkingen en het feit dat een minderheid van patiënten langdurige responsen ondergaat na ipilimumab behandeling is men naarstig op zoek naar biomarkers met voorspellende waarde voor klinisch profijt.



Figuur 1. Gecombineerde Prostate GVAX en anti-CTLA4/ipilimumab immuuntherapie: onderliggende mechanismen.

Onlangs rapporteerden wij de resultaten van een Fase I/II studie van gecombineerde GVAX en ipilimumab behandeling in patiënten met CRPK. [7] De combinatie van GVAX met ipilimumab leidde in 5/28 patiënten tot aanzienlijke en duurzame PSA dalingen (>50%), die in een aantal gevallen bevestigd kon worden door waargenomen tumorresponsen op botscan of MRI. [7] Bovendien was er sprake van systemische DC en T-cel activatie en seroconversie tegen het PSMA tumorantigen in een aanzienlijk aantal patiënten. Interessant was de bevinding dat zowel DC activatie als PSMA seroconversie geassocieerd waren met overlevingsvoordeel. Hoewel de GVAX/ipilimumab combinatie veilig en klinisch actief bleek werden hypofysitis en secundaire hormonale insufficiënties waargenomen die samenvielen met de PSA dalingen. Deze autoimmunbijwerkingen bleken goed te behandelen met hormoontherapie. Een mediane overleving van ongeveer 29 maanden werd gevonden wat zich gunstig verhoudt tot historische controles. Door het uitgebreid immuunmonitoren van de prostaatkankerpatiënten die werden behandeld met GVAX en ipilimumab, zijn meerdere T cel, myeloïde en serologische parameters geïdentificeerd die correleren met klinische responsen en overleving. Flowcytometrisch monitoren van een aantal T-cel subsets en hun fenotype in het bloed van de behandelde patiënten heeft geleid tot de identificatie van een panel van T-cel parameters met een significante associatie met overleving (zie Figuur 2). [8] Naast een lage frequentie van suppressieve Tregs voor behandeling en het laag blijven van deze frequenties tijdens behandeling, bleek expressie van CTLA-4 op CD4+ T-cellen voor aanvang van therapie een dominant voorspellende waarde te hebben voor langere overleving (Figuur 2). Daarnaast hebben we ook een mogelijk voorspellende waarde voor langere overleving gevonden voor lage frequenties van myeloid-derived suppressor cellen (MDSC's) en hoge aantallen van geactiveerde DC's in het bloed. Tevens werden er verbanden gelegd tussen klinisch profijt van de behandeling en seroconversies tegen meerdere prostaat antigenen en cytokine productie profielen duidend op Th2 en Th17 responsen. Naast de opheldering van onderliggende werkzame mechanismen stellen deze biomarkers ons wellicht in de toekomst in staat "upfront" patiënten te identificeren die baat zullen hebben bij dit soort therapieën. Hiermee wordt overbehandeling voorkomen en ook het nodeloos ontstaan van ernstige autoïmmeun bijwerkingen. We plannen nu immuunmonitoring studies in gerandomiseerde trials om de voorspellende waarde voor therapeutische effectiviteit van de door ons gevonden biomarkers te bevestigen voor behandeling met ipilimumab.



Figuur 2. Uit een panel van T-cel parameters geassocieerd met overleving na Prostate GAVX/ipilimumab blijkt CTLA4 expressie op CD4⁺ T-cellen voor behandeling (definiërend voor Groep 3 in de clusteranalyse getoond in Fig.A) een mogelijk dominant voorspellende waarde te hebben voor overleving (zie Fig.C). Uit: Santegoets et al. 2012 [8].

In de nabije toekomst zullen meer verschillende combinaties van immuuntherapieën getest gaan worden in patiënten met CRPK. Combinaties van immuunmodulatoren, immuncheckpoint remmers, vaccins, immuunmodulerende antistoffen en chemotherapie zullen waarschijnlijk nodig zijn om een krachtiger antitumor respons bij patiënten met gevorderde ziekte te bewerkstelligen [1-3]. Door toepassing van combinaties van deze middelen kan het intratumorale evenwicht in het voordeel van immuunactivatie uitvallen. Er wordt steeds meer inzicht verkregen in immuunsuppressieve processen die in het tumor micromilieu een effectieve antitumor immuunrespons in de weg staan. Centraal hierin staan Tregs en MDSC's. Nieuwe therapieën om deze cellen te remmen of te elimineren zullen de effectiviteit van immuuntherapie verder versterken. Het vinden van de juiste combinaties en sequenties van therapieën die de klinische werkzaamheid optimaliseren vormt een grote uitdaging voor de komende jaren. Het uitgebreid immunologisch monitoren van patiënten behandeld met deze nieuwe combinatie therapieën zal bijdragen aan het ontwerpen van meer effectieve behandelingen, maar ook aan het uitbreiden van het arsenaal van biomarkers dat aangewend kan worden om patiënten te selecteren die optimaal baat zullen hebben bij deze nieuw ontwikkelde therapieën.

Aanbevolen literatuur

1. Drake CG, Antonarakis ES. Current status of immunological approaches for the treatment of prostate cancer. *Curr Opin Urol.*2012;22:197-202.
2. Drake CG. Prostate cancer as a model for tumour immunotherapy. *Nat Rev Immunol.*2010;10:580-93.
3. Gerritsen WR, Sharma P. Current and emerging treatment options for castration-resistant prostate cancer: a focus on immunotherapy. *J Clin Immunol.*2012;32:25-35.
4. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.*2010;363:411–22.
5. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.*2010;363(8):711-23.
6. Small EJ, Tchekmedyan NS, Rini BI, Fong L, Lowy I, Allison JP. A pilot trial of CTLA-4 blockade with human anti-CTLA-4 in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res.*2007;13:1810–5.
7. van den Eertwegh AJ, Versluis J, van den Berg HP, Santegoets SJ, van Moorselaar RJ, van der Sluis TM, et al. Combined immunotherapy with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-transduced allogeneic prostate cancer cells and ipilimumab in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a phase I dose-escalation trial. *Lancet Oncol.*2012;13:509-17.

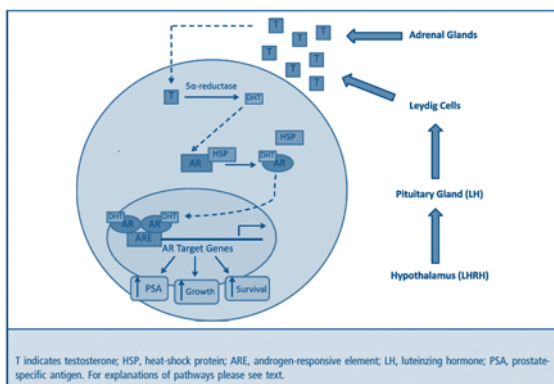
8. Santegoets SJAM, Stam AGM, Loughheed SM, Gall H, Scholten PET, Reijm M, Jooss K, Sacks N, Hege K, Lowy I, Cuillerot J-M, von Blomberg BME, Scheper RJ, van den Eertwegh AJM, Gerritsen WR, de Gruijl TD. T cell profiling reveals high CD4+CTLA-4+ T cell frequency as dominant predictor for survival after Prostate GVAX/ipilimumab treatment. *Cancer Immunol Immunother*. ePub ahead of print.

Androgeen receptor gen amplificatie in prostaatkanker

Ch. Van Praet, UZ Gent

Prostaatkanker is de meest voorkomende maligniteit bij mannen en de tweede voornaamste oorzaak van kankergerelateerde sterfte in ontwikkelde landen (Jemal 2004). Hoewel de meeste patiënten kunnen behandeld worden met curatieve intentie (d.m.v. chirurgie of radiotherapie) zullen sommige patiënten hervallen of zich presenteren met metastasen bij diagnose. Deze patiënten kunnen behandeld worden met hormonale therapie die zich richt op de **androgeen receptor (AR) pathway**.

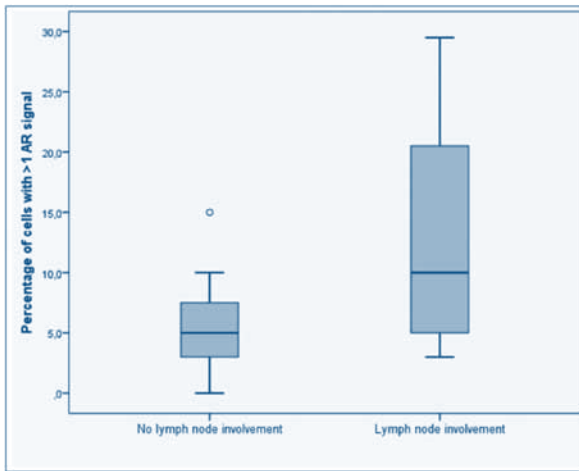
Onder fysiologische omstandigheden wordt de AR geactiveerd door androgenen, voornamelijk dihydrotestosteron. Bij activatie transloceert de AR naar de celkern waar deze fungeert als een transcriptiefactor die zorgt voor groei en proliferatie (figuur 1). De werking van hormonale therapie berust op het verlagen van de testosteronspiegel d.m.v. chirurgische of chemische castratie (androgeen deprivatie therapie, ADT) of op het blokkeren van de binding tussen het androgeen en de AR (anti-androgeen therapie). Hoewel ADT op de meeste tumoren initieel een goed effect heeft, vertraagt dit enkel progressie met 18 tot 24 maanden. Resistentie tegen ADT kan bij 20-30% van de patiënten verklaard worden door **AR gen amplificatie** (Edwards 2003): toename van het aantal AR genen in de tumorcel leidt tot verhoogde expressie (Ford 2003) waardoor de tumorcel gevoeliger wordt voor de lage androgeen serumspiegel. De tumor blijft echter gevoelig aan hormonale manipulatie, vandaar de naam **castratierefractair prostaatcarcinoom (CRPC)**. De overige 70-80% tumoren worden castratierefractair door één of meer van volgende mechanismen: AR mutaties, splice varianten, androgeen-independente AR activatie en AR independente pathways (Saraon 2011).



Figuur 1. Werking van androgenen en androgeen receptor signalisatie in prostaatkanker.

AR amplificatie werd ook reeds beschreven bij **primaire tumoren** met een incidentie van 0-11% (Miyoshi 2000, Röpke 2004). Er is geen eenduidige definitie van AR amplificatie en deze varieert van “>20% cellen met >1 AR signaal” tot “>10 AR signalen per cel”. Een verband werd aangetoond tussen AR amplificatie en verhoogde AR expressie (Ford 2003), een verhoogde prostaat-specifiek antigen (PSA) waarde (Koivisto 1999) toegenomen cel proliferatie (Haapala 2007), een goede respons op ADT (Koivisto 1997) en een goede respons op associatie van een anti-androgeen na progressie onder ADT (Palmberg 2000). Voorts werd reeds aangetoond dat patiënten met verhoogde AR expressie een verhoogd risico hebben op biochemisch herval na radicale prostatectomie (Li 2004).

In een pilootproject hebben wij gekeken naar AR amplificatie bij primaire tumoren (n=19): 14 naaldbiopsies, 2 radicale prostatectomie specimens en weefsel van transurethrale resectie (2) en lymfeklierdissectie (1). Bij 3 van hen (16%) detecteerden we AR amplificatie (>20% cellen met >1 AR signaal). Op logistische regressie was er een verband met lymfeklierstatus (p=0.042, AUC 0.846) (figuur 2, zie ‘materialen en methoden’ hieronder).



Figuur 2. Boxplot met het aantal nuclei met >1 AR signaal voor patiënten met primaire prostaattumoren en respectievelijk pathologisch bewezen vrije en ingenomen pelviene lymfeklieren.

Recent zijn een aantal nieuwe gerichte systemische therapieën beschikbaar geworden (abiraterone acetaat, cabazitaxel) voor CRPC patiënten en worden een aantal andere (zoals enzalutamide) verwacht. Vooral abiraterone acetaat en enzalutamide hebben gezorgd voor een hernieuwde interesse in de AR pathway: abiraterone acetaat inhibeert intratumorale en adrenale androgeenproductie terwijl enzalutamide fungeert als een krachtig anti-androgeen dat eveneens AR translocatie naar de nucleus inhibeert. De grote uitdaging de komende jaren bestaat erin om al deze nieuwe therapieën op de meest effectieve wijze te hanteren. Zoals blijkt uit de hierboven beschreven resistentiemechanismen tegen ADT is CRPC immers een zeer heterogene ziekte die verschillende moleculaire subgroepen omvat. Behandelingen matchen met het moleculair profiel van de tumor is zeer efficiënt gebleken bij andere maligniteiten zoals borstkanker. Op dit moment zijn er geen methoden om respons of resistentie bij behandeling met abiraterone acetaat te voorspellen (*Mostaghel 2011*). Onze **hypothese** is dat CRPC patiënten met AR amplificatie (20-30%) het meest baat hebben bij behandeling met abiraterone acetaat. Bij deze patiënten worden tumorcellen immers nog steeds gedreven door androgenen (*Sonpavde 2011*). CRPC tumoren zonder AR amplificatie hebben vermoedelijk resistentie ontwikkeld tegen voorafgaande hormonale therapie via andere mechanismen hierboven vermeld (*Saraon 2011*). Volgens onze hypothese verwachten wij bij deze patiënten minder of geen effect van abiraterone acetaat.

Onderzoekslijnen

CRPC tumoren: We trachten prostaattumorweefsel te bekomen bij CRPC patiënten d.m.v. echogeleide transrectale biopsie vóór de start van abiraterone acetaat en na progressie (enkel patiënten zonder voorafgaande lokale tumorbehandeling of met een lokaal recidief). Aanwezigheid van AR amplificatie en verhoogde AR expressie zal worden gecorreleerd met PSA response, tijd tot PSA progressie en algemene overleving.

Primaire tumoren: Daarnaast willen we ook een gevolg geven aan onze pilootstudie bij primaire prostaattumoren. Om te zien of AR amplificatie werkelijk voorspelt voor *inname van lymfeklieren* of voor *biochemisch herval* (Li 2004), zullen we historische radicale prostatectomie (RP) specimens van pathologische N1 tumoren en van patiënten met later biochemisch herval matchen met historische RP specimens van N0 tumoren en van patiënten zonder biochemisch herval respectievelijk. Verschillen in AR amplificatie en AR expressie tussen beide groepen worden nagegaan.

Tot slot willen we patiënten met biochemisch herval na primaire hormonoradiotherapie d.m.v. ADT matchen met patiënten zonder biochemisch herval na hormonoradiotherapie en AR amplificatie en AR expressie vergelijken bij de initiële diagnostische naaldbiopsies. Bij externe radiotherapie voor intermediate en high-risk prostaatkanker is een duidelijke winst aangetoond wanneer concomitante ADT werd gegeven (gedurende respectievelijk 6 maanden en 24 tot 36 maanden). Onze hypothese is dat *tumoren met AR amplificatie minder gevoelig zijn aan concomitante ADT*.

Materialen & Methoden

Eens histopathologisch bevestigd dat het specimen tumorweefsel bevat, wordt deze geanalyseerd voor **AR amplificatie** met interfase fluorescentie in situ hybridisatie (FISH) met een AR probe voor locus Xq12 en een X centromeer probe om te corrigeren voor mogelijke aneuploidie. Nuclei worden gekleurd met 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI). Het aantal cellen met >1 AR signaal wordt geteld door zowel een ervaren patholoog als een hiervoor opgeleide assistent urologie. De grens voor AR amplificatie wordt vastgelegd op >1 AR signaal in >20% van de cellen (Röpke 2004).

AR expressie wordt gekwantificeerd d.m.v. AR immunohistochemie. Bij deze coupes wordt de 'mean optical density' van de aankleuring bepaald met behulp van 'video color image analysis' gezien de grote interobserver variabiliteit bij het scoren de visu (Mohler 2008).

Mogelijke implicaties voor de klinische praktijk

Met dit onderzoek trachten we uiteindelijk een impact te hebben op de dagelijkse klinische praktijkvoering. Voor *CRPC patiënten* kan dit bestaan uit een 'patient-tailored' behandeling, waarbij AR amplificatie fungeert als 'upfront' predictieve biomarker voor respons op abiraterone acetaat.

Voor *primaire prostaatkanker patiënten* die behandeld worden met curatieve intentie kan AR amplificatie een bijkomende indicatie zijn om een pelviene lymfeklierdissectie uit te voeren of kan AR amplificatie een bijkomende prognostische factor zijn die voorspelt voor biochemisch herval. Indien de patiënt opteert voor hormonoradiotherapie kan maximale androgeen blokkade (ADT + anti-androgeen) aangewezen zijn in het geval van AR amplificatie omdat deze cellen beter overleven onder een lage androgeenspiegel.

Referenties

- **Edwards J, Krishna NS, Grigor KM, et al.** Androgen receptor gene amplification and protein expression in hormone refractory prostate cancer. *British journal of cancer*. **2003**;89:552-556.
- **Ford OH, 3rd, Gregory CW, Kim D, et al.** Androgen receptor gene amplification and protein expression in recurrent prostate cancer. *The Journal of urology*. **2003**;170:1817-1821.
- **Haapala K, Kuukasjarvi T, Hyytinen E, et al.** Androgen receptor amplification is associated with increased cell proliferation in prostate cancer. *Human pathology*. **2007**;38:474-478.
- **Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al.** Cancer statistics, 2004. *CA: a cancer journal for clinicians*. **2004**;54:8-29.
- **Koivisto P, Kononen J, Palmberg C, et al.** Androgen receptor gene amplification: a possible molecular mechanism for androgen deprivation therapy failure in prostate cancer. *Cancer research*. **1997**;57:314-319.
- **Koivisto PA, Rantala I.** Amplification of the androgen receptor gene is associated with P53 mutation in hormone-refractory recurrent prostate cancer. *The Journal of pathology*. **1999**;187:237-241.
- **Li R, Wheeler T, Dai H, et al.** High level of androgen receptor is associated with aggressive clinicopathologic features and decreased biochemical recurrence-free survival in prostate: cancer patients treated with radical prostatectomy. *The American journal of surgical pathology*. **2004**;28:928-934.
- **Miyoshi Y, Uemura H, Fujinami K, et al.** Fluorescence in situ hybridization evaluation of c-myc and androgen receptor gene amplification and chromosomal anomalies in prostate cancer in Japanese patients. *The Prostate*. **2000**;43:225-232.
- **Mohler JL.** A role for the androgen-receptor in clinically localized and advanced prostate cancer. Best practice & research. *Clinical endocrinology & metabolism*. **2008**;22:357-372.
- **Mostaghel EA, Marck BT, Plymate SR, et al.** Resistance to CYP17A1 inhibition with abiraterone in castration-resistant prostate cancer: induction of steroidogenesis and androgen receptor splice variants. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. **2011**;17:5913-5925.
- **Palmberg C, Koivisto P, Kakkola L, et al.** Androgen receptor gene amplification at primary progression predicts response to combined androgen blockade as second line therapy for advanced prostate cancer. *The Journal of urology*. **2000**;164:1992-1995.
- **Röpke A, Erbersdobler A, Hammerer P, et al.** Gain of androgen receptor gene copies in primary prostate cancer due to X chromosome polysomy. *The Prostate*. **2004**;59:59-68.
- **Saraon P, Jarvi K, Diamandis EP.** Molecular alterations during progression of prostate cancer to androgen independence. *Clinical chemistry*. **2011**;57:1366-1375.
- **Sonpavde G, Attard G, Bellmunt J, et al.** The role of abiraterone acetate in the management of prostate cancer: a critical analysis of the literature. *European urology*. **2011**;60:270-278.

**Samenvattingen voordrachten
Vrijdag 9 november 2012**

Wordt kanker behandelen onbetaalbaar?

L. Annemans, UZ Gent

De uitgaven aan gezondheidszorg groeien systematisch sterker dan onze welvaart. Dergelijke situatie is volgens de meeste waarnemers niet vol te houden, en er gaan steeds meer stemmen op om expliciete keuzes te maken omtrent wat men nog kan betalen binnen een verzekeringspakket en wat niet. Maar tegelijkertijd wil men de kwaliteit van de zorg behouden en liefst nog verbeteren, en wil men innovatie aanmoedigen. Bovendien is men het in de meeste Europese landen mee eens dat de solidariteit in stand moet gehouden worden, met name dat iedereen moet recht hebben op een kwaliteitsvolle zorg. Daartoe moet het aanbod inzake gezondheidszorg uiteraard voldoende zijn, van voldoende kwaliteit en ook betaalbaar. Bovendien moeten de behandelingen die men uitvoert ook doeltreffend zijn: haalt men wel de gewenste resultaten? Indien dat niet bewezen is, dan kan men zich de vraag stellen of de behandeling wel nodig is. Of sterker, kan men met het beschikbare geld van de ziekteverzekering voldoende resultaten voorleggen? Gezondheidseconomen stellen inderdaad dat het niet volstaat dat een bepaalde behandeling doeltreffend is: zij kijken vooral naar de doelmatigheid, met name de verhouding tussen wat het kost en wat het oplevert. Als een behandeling ontzettend duur is en slechts een kleine kans op verbetering geeft, moet men ze dan wel nog vergoeden via de verzekering? Dit geldt eveneens voor diagnostische technieken en voor preventieve programma's.

Een vaak gehanteerde ratio om de waarde van geneesmiddelen uit te drukken is de zogenaamde kost per QALY. Een QALY (Quality Adjusted Life Year) combineert kwaliteit van leven en de tijd gedurende dewelke men in die kwaliteit leeft. Een voorbeeld: een patiënt met een gemiddelde levensverwachting van 2 jaar, maar aan een verwachte kwaliteit van 0,5 (1 zou perfect zijn, en 0 = dood), heeft $2 \times 0.5 =$ slechts 1 QALY voor de boeg. Nieuwe geneesmiddelen kunnen leiden tot extra QALYs maar meestal ook tot een extra kost. De vraag is dan hoeveel Euro zo een extra QALY mag kosten. Volgens de WereldGezondheidsOrganisatie (WGO) hangt dit nauw samen met wat een land kan betalen, en dat wordt op zijn beurt bepaald door de grootte-orde van het Bruto Nationaal Product per inwoner.

Andere elementen spelen hierbij bovendien in sterke mate mee: wat is de totale impact van een behandeling op het budget? Hoe groot is de medische nood? Wat is de onzekerheid omtrent de verwachte resultaten? ... Kankerbehandeling neemt een bijzondere plaats in in dit verhaal, omdat de groei van de uitgaven in de oncologie sterker zijn dan voor de meeste andere ziektebeelden. De nieuwe behandelingen zijn vaak zeer duur en hun baten zijn niet steeds duidelijk. Daartegenover staat dan een grote medische noodzaak, en vaak een beperkte budget impact, ten minste als het gaat over zeldzame tumoren of gemetastaseerde tumoren. Er is geen eenduidige oplossing om de kosten van kankerbehandeling onder controle te houden. Maar volgende stappen kunnen alleszins helpen:

- Het beter uitwerken van trends en voorspellingen van epidemiologie en uitgaven, bij onveranderd beleid.
- Nagaan welke bestaande behandelingen zowel binnen als buiten het domein van de oncologie hun geld niet waard zijn, en het gebruik van deze behandelingen afbouwen
- Meer inzetten op preventie van kanker, ten minste als men kan aantonen dat deze preventie kosten-effectief is.
- Betere criteria opstellen om beslissingen te nemen met betrekking tot de vergoedbaarheid van nieuwe kankerbehandelingen.

Uitgangspunt moet echter blijven dat het doel van het gezondheidsbeleid erin bestaat de gezondheid van de mensen te maximaliseren binnen de beperkingen van de beschikbare middelen, en dit vanuit een ethisch kader waarbij mensen met dezelfde noden ook recht hebben op dezelfde kwaliteitsvolle gezondheidszorg.

This image shows a full page of blank, lined paper. It features approximately 28 horizontal blue lines spaced evenly across the page, typical of standard notebook paper. The lines are thin and light blue, set against a plain white background. There are no margins, text, or other markings on the page.

Kankerbehandeling op maat

J.H.M. Schellens, NKI-AvL, Amsterdam / UMCU, Utrecht

Kankerbehandeling op maat wordt vandaag de dag gepresenteerd als een nieuw paradigma en vooral geassocieerd met gerichte behandeling met nieuwe geneesmiddelen ("targeted therapy") tegen een goed gedefinieerd cellulair of extracellulair doeleiwit ("target protein"). Om kankerbehandeling op maat een succes te maken moet aan een aantal voorwaarden worden voldaan. Er moet inzicht zijn dat waargenomen biologische veranderingen in kankercellen dominant zijn voor het beloop van de ziekte, deze biologische veranderingen (mutaties, deleties, translokaties, epigenetische veranderingen) moeten eenduidig en snel kunnen worden vastgesteld in de tumor van de patient en er moet een effectieve en veilige en liefst ook betaalbare behandelingsstrategie voorhanden zijn. Dat patienten voordeel beleven aan deze aanpak blijkt uit de successen die geboekt worden bij de behandeling van onder meer het folliculair B-cel type Non-Hodgkin Lymfoom (B-NHL) met het voorbeeld geneesmiddel rituximab en chronische myelogene leukemie (CML) met een ander voorbeeld geneesmiddel imatinib.

Echter, kankertherapie op maat is een begrip wat al lang geleden werd 'ontdenkt' en sindsdien wordt toegepast binnen de oncologie, bijvoorbeeld met selectieve oestrogeenreceptor antagonisten (SERMs) bij de behandeling van oestrogeen- (ER) en progesteronreceptor (PR) positief mammacarcinoom met tamoxifen welk geneesmiddel werd geregistreerd door de FDA in 1977. Patienten worden slechts behandeld indien er expressie is aan ER en/of PR en, zoals in de meerderheid van de gevallen van borstkanker bij presentatie van de ziekte, de biologie van de ziekte wordt gedomineerd door deze hormonale signaaloverdrachtsroutes. Het concept "kankertherapie op maat" is ook niet nieuw en is afgeleid van "Farmacotherapie op maat" welke concept voor het eerst in Nederland werd geïntroduceerd in 1976 in de oratie van de farmacoloog Prof. dr. Douwe Breimer in Leiden getiteld "Farmacotherapie op maat, motto: Sizen is neat mar dwaen is in ding". Dat neemt niet weg dat er onder het berip "kankertherapie op maat" een nieuwe entiteit wordt verstaan die nadere beschouwing verdient. De gerichte kankertherapie in dit kader start m.i. met de registratie van het eerste targeted geneesmiddel rituximab door de EMA in 1998. Dit is het eerste monoclonale antilichaam gericht tegen een transmembraaneiwit voor de behandeling van kanker. Rituximab heeft zoals bekend de standaardtherapie van folliculair B-NHL ingrijpend gewijzigd en sindsdien is het label van rituximab uitgebreid met chronische lymfatische leukemie (CLL) in combinatie met chemotherapie en reumatoïde artritis in combinatie met methotrexaat na relapse op anti-TNF therapie. Kort daarop volgde trastuzumab gericht tegen de Her2 receptor bij mammacarcinoom met Her2 overexpressie en later maagcarcinoom. Niet uitgesloten is dat werkzaamheid ook bij geselecteerde andere tumoren kan worden aangetoond met Her2 (over-)expressie. Sommige gerichte therapeutica betreffen middelen die slechts een enkel target hebben wat weinig of niet op niet-kankercellen voorkomt zoals CD20, het doeleiwit voor rituximab, en deze middelen veroorzaken in de regel dan ook weinig bijwerkingen. De virtuele "therapeutic window" is groot. Anders ligt dit bij multitargeted 'gerichte' therapeutica zoals sunitinib, welk middel in het werkzame doseringsgebied vaak ernstige bijwerkingen veroorzaakt. De tabel ordent de gerichte therapieën in "selectieve" en "multitargeted" geneesmiddelen en is up to date tot en met september 2012 voor het registratiegebied van de EMA.

Voor sommige gerichte therapieën is er voor een goede patientenselectie een biomarker beschikbaar die vrij eenduidig kan worden vastgesteld, zoals activerende mutaties in c-KIT (CD117) bij GIST. Bij andere gerichte therapieën is dit veel minder duidelijk, zoals bij Neuro-Endocriene Tumoren van het pancreas (pNET) die behandeld kunnen worden met sunitinib. Voor weer andere gerichte therapieën is er evolutie in het biomarkerpatroon, bijvoorbeeld bij het colorectaal carcinoom (CRC) wat behandeld kan worden met EGFR antagonisten. Dit zijn de monoclonale antistoffen cetuximab en panitumumab. Er was aanvankelijk geen biomarker in het label van cetuximab beschreven, echter dit veranderde nadat voor panitumumab werd vastgesteld dat de negatieve registratiestudie (geen overlevingsvoordeel) bij ongeselecteerde patienten met CRC een licht voordeel opleverde in termen van significante verlenging van de progressie-vrije overleving toen in een posthoc analyse patienten werden uitgesloten met K-ras mutatie. Sindsdien is er echter toenemend krachtig bewijs dat ook patienten met een BRAF mutatie geen baat hebben bij behandeling met een van deze EGFR antagonisten. Was het testen op K-ras mutatie al 'verplicht' voor selectie van patienten met CRC bij de keuze van behandeling met een EGFR antagonist, op basis van circumstantieel bewijs zou ook een patient met CRC en BRAF mutatie uitgesloten moeten worden van behandeling met een EGFR

Basaal onderzoek in het laboratorium leert ons in toenemende mate welke biologische factoren gevoeligheid voor of resistentie ('unresponsiveness') tegen targeted geneesmiddelen mede bepalen. Dit onderzoek, indien bevestigd in de klinische praktijk, neemt ons aan de hand mee bij de selectie van nieuwe therapieën. Het is te voorzien dat er in toenemende mate en bij herhaling bij dezelfde patiënt in de loop van de ziekte kanker tumorbipten zullen worden genomen om dominante factoren die resistente dicteren op te sporen. Deze tumorgenetische analyse is krachtig in ontwikkeling en gericht op goed geselecteerde mutaties (K-ras, BRAF, EGFR, CD117, EML4-ALK, ROS1, BRCA1,2; bewijs voor zinvolle bepaling van andere genmutaties zal naar verwachting snel volgen) of gericht op vaststelling van het mutatiepatroon in een groot aantal genen tegelijk (whole genome of exome genotyping). Dit laatste gebeurt nog uitsluitend in een researchomgeving, maar zal naar verwachting inzichten geven in specifieke mutatiepatronen die kunnen leiden tot therapeutische strategieën. In onderzoeksverband wordt deze analyse uitgebreid naar patronen in epigenetische veranderingen, bijvoorbeeld uitschakeling van de promotor van relevante genen, zoals tumorsuppressorgenen (door promotor hypermethylering), RNA expressieprofielen en eiwitprofielen (proteomics). Het doel is op basis van diagnostiek de juiste patiënt te identificeren voor de juiste therapie: kankertherapie op maat.

Selective agents		Multi-targeted agents	
Drug	Main target	Drug	Main target
Rituximab	CD20	Imatinib	BCR-ABL, CD117, PDGFR
Trastuzumab	Her2	Sunitinib	VEGFR1-3, PDGFR, CD117
Alemtuzumab	CD52	Sorafenib	VEGFR2-3, C-, BRAF, CD117, FLT-3, PDGFR
Cetuximab	EGFR	Dasatinib	BCR-ABL, SRC
Bevacizumab	VEGF	Temsirolimus	mTOR, immunosuppressive
Panitumumab	EGFR	Nilotinib	BCR-ABL, PDGFR
Ofatumumab	CD20	Lapatinib	EGFR, Her2
Brentuzumab vedotin	CD30-Ab drug conjugate	Everolimus	mTOR, immunosuppressive
Erlotinib, gefitinib	EGFR	Pazopanib	VEGFR1-3, multikinase,
Vemurafenib	BRAF V600E	Vandetanib	RET, VEGFR2, EGFR
Crizotinib	ALK	Axitinib	VEGFR1-3, PDGFR, CD117

Tabel 1: “Targeted therapie” - overzicht van door de EMA geregistreerde antikanker geneesmiddelen sinds de registratie van rituximab in 1998, up to date tot en met september 2012.

[illegible]

Pijnstilling bij kanker. Gebruik van nieuwe toedieningsvormen morfinomimetica

W.W.A. Zuurmond, VUmc, Amsterdam

Nieuwe toedieningsvormen van morfinomimetica worden vooral toegepast bij doorbraakpijn.

Doorbraakpijn

Doorbraakpijn is gedefinieerd als een plotseling optredende, voorbijgaande (vaak hevige) pijn bij een continue, relatief stabiele en adequaat behandelde achtergrondpijn 1 2 3 .

Vormen van doorbraakpijn

Er worden twee vormen van doorbraakpijn onderscheiden die verschillen in mate van voorspelbaarheid, te weten:

1. incidente pijn als gevolg van een specifieke aanleiding, die voorspelbaar (bijvoorbeeld omdraaien in of opstaan uit bed) of onvoorspelbaar (bijvoorbeeld ten gevolge van flatulentie) is,
2. non-incidente of spontane pijn zonder relatie met specifieke activiteiten.

Soms wordt nog een derde vorm, de zgn. end-of-dose pijn, genoemd

Het profiel van orale opioïden zoals morfine en oxycodon met directe afgifte als tablet, capsule of smelttablet, komt meestal niet overeen met dat van een typische doorbraakpijnepisode. De start van werking is na 20-30 (en klinisch relevant na 30-40) minuten en de werkingsduur 4 (tot 6) uur 4 5 terwijl bij doorbraakpijn de piekintensiteit na 3 minuten wordt bereikt en een episode van doorbraakpijn gemiddeld 30 minuten duurt. Uit een observationele studie naar het gebruik van doorbraakpijnmedicatie door patiënten met kanker bleek dat een belangrijke reden voor het niet gebruiken van de medicatie is dat de pijn verminderd voordat de medicatie werkt 6

Voor de behandeling van doorbraakpijn is het van belang een opioïd toe te dienen dat snel inwerkt. De opioïden morfine, oxycodon en hydromorfon die gebruikt worden, hebben ten opzichte van fentanyl een langere inwerkingstijd.

Fentanyl is een zeer lipofiele stof en werkt snel in. Bovendien is het middel door de lipofiliteit geschikt om via de slijmvliezen van mond- en neusholte toegediend te worden, waardoor het first-pass effect (gedeeltelijk) wordt omzeild. De directe opname van fentanyl via het slijmvlies is verantwoordelijk voor het snelle effect. Fentanyl kan afhankelijk van gewenst profiel, voorkeur en het al dan niet aanwezig zijn van mondproblemen via de mond of neus toegediend worden en men spreekt dan van de klasse van Rapid Onset Opioids (R.O.O.'s). Behalve de snelle inwerking speelt ook de vraag hoe lang moet het middel werkzaam blijven. Sublinguaal buprenorfine heeft ook een relatief korte inwerkingstijd maar de werkingsduur is langer dan die van fentanyl. De EAPC spreekt in haar aanbevelingen (2012) 7 de voorkeur uit voor behandeling van doorbraakpijn met snelwerkende fentanylpreparaten wanneer snel effect en korte werking gewenst zijn. Een overzicht van de al dan niet reeds beschikbare applicatievormen wordt weergegeven in de volgende tabel, waarbij ter vergelijking morfinedrank is opgevoerd als representant van de welbekende orale opioïden met directe afgifte.

Werkzame stof	Toedieningsweg en -vorm (afkorting)	Tijd tot bereiken van maximale veneuze plasmaconcentratie (Tmax)	Totale biologische beschikbaarheid	Duur van analgesie	Toedieningstijd	Tijd tot 2e dosering
Fentanyl	Intraveneus (IV)	3-5 minuten	100%	30-60 minuten	1-2 minuten	
	Intranasaal (INFS)	12-15 minuten	89%	~ 60 minuten	1 seconde	10 minuten
	Orotransmucosaal (OTFC)	91 minuten	50% (25% mucosaal, 25% gastrointestinaal)	~ 120 minuten	15 minuten	30 minuten
	Buccaal tablet (FBT)	46.8 minuten	65% (48% mucosaal, 17% gastrointestinaal)	~ 120 minuten	14-25 minuten	30 minuten
	Sublinguaal tablet (SLF)	22.5-240 minuten	70% (schatting, niet bestudeerd)	Onbekend	10-15 seconden	15-30 minuten
	Buccale film (FBSF)	45-240 minuten (mediaan 60 minuten)	71% (51% mucosaal, 20% gastrointestinaal)	Onbekend	15-30 minuten	Niet toegestaan
Morfine IR	Oraal, drank	1,1 uur	25%	≥ 4 uur		

Tabel Overzicht van de fentanylpreparaten die beschikbaar zijn of komen met de toedieningstijd, tijd tussen eerste en tweede dosering, directe biologische beschikbaarheid via het slijmvlies, tijd tot het bereiken van de maximale plasmaconcentratie en de duur van de analgesie.

Aan de hand van deze tabel kan in overleg met de patiënt een keuze gemaakt worden. Men dient bij het doseren rekening te houden met de directe biologische beschikbaarheid en de relatie met de achtergrond dosering.

Literatuur

1. De Graeff A, Van Bommel JMP, Van Deijck RHPD, Van den Eynden BRLC, Krol RJA, Oldenmenger WH, Vollaard EJ. Palliatieve zorg. Richtlijnen voor de praktijk. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC) 2010.
2. Richtlijn Diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications BV; 2008.
3. Zuurmond WWA, Perez RSGM. Pijn bij kanker. Deel 3: Enkele aandachtspunten bij de oncologische pijnbehandeling met analgetica. Oncollectie 1-2012: 2-8.
4. Bennett D, et al. Consensus panel recommendations for the assessment and management of breakthrough pain. Part 2: management. P&T 2005; 30: 354-61.
5. Zeppetella G. Dynamics of breakthrough pain vs. pharmacokinetics of oral morphine: implications for management. Eur J Cancer Care 2009; 18: 331-7.
6. Davies AN, et al. An observational study of oncology patients' utilization of breakthrough pain medication. J Pain Symptom Manage. 2008; 35(4): 406-11.
7. Caraceni A. et al., Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol 2012; 13: e58-68

Uitdagingen in de begeleiding van patiënten die behandeld worden met orale antikanker geneesmiddelen.

P. Wolter, UZ Leuven en V. Foulon, KU Leuven

De beschikbaarheid van orale antikanker geneesmiddelen is de afgelopen jaren sterk toegenomen. Op dit moment zijn er meer dan 30 antikanker geneesmiddelen geregistreerd voor oraal gebruik, en heel wat veelbelovende moleculen zitten in de pijplijn. Deze opmars van vaak langdurige behandelingen die in de thuissituatie plaats vinden, creëert nieuwe uitdagingen voor de oncologische zorg – een zorg die in de meeste ziekenhuizen sterk gefocust is op intraveneuze therapie. Tot deze uitdagingen behoren therapietrouw, patiënteneducatie, de aanpak van nevenwerkingen en communicatie met zorgverstrekkers in de eerste lijn.

Verantwoordelijkheid bij de patiënt

Met het gebruik van orale antikanker geneesmiddelen verschuift de verantwoordelijkheid voor een groot stuk van het ziekenhuis en de behandelaar naar de patiënt zelf. Het is de patiënt die verantwoordelijk is voor de dagelijkse en vaak levenslange inname van het geneesmiddel, maar ook voor het opmerken en aanpakken van nevenwerkingen. Hoewel de meeste patiënten een orale behandeling verkiezen boven een intraveneuze, kan net die dagelijkse inname voor veel patiënten een uitdaging vormen. Cijfers over therapietrouw bij kanker variëren tussen de 16% en 100%, afhankelijk van het type therapie en de meetmethode / definitie van therapietrouw. Hiermee scoren kankerpatiënten niet beter dan patiënten met andere chronische aandoeningen.

Therapietrouw

De meeste gegevens over therapietrouw bij kanker zijn gebaseerd op onderzoek bij patiënten met borstkanker die adjuvant behandeld worden met tamoxifen of aromatase inhibitoren. Uit deze studies blijkt dat er niet alleen een probleem is met adherence (heel wat patiënten missen wekelijks een of meerdere dosissen), maar ook met persistence (23-28% van de vrouwen stopt vroegtijdig met de behandeling). Uit recent onderzoek naar therapietrouw bij patiënten met chronisch myeloïde leukemie (CML) die behandeld worden met imatinib, blijkt dat één derde van de patiënten niet therapietrouw is. Gegevens over therapietrouw bij andere vormen van kanker (vaste tumoren) zijn eerder schaars.

In de IPSOC studie volgen wij patiënten met niercelkanker die behandeld worden met tyrosine kinase inhibitoren. Therapietrouw wordt gemeten met behulp van MEMS (Medication Event Monitoring System) en op basis van zelfrapportering. Uit de gegevens, die bij 80 patiënten uit 11 verschillende ziekenhuizen verzameld werden, blijkt dat 87% van de patiënten beweren therapietrouw te zijn; belangrijkste redenen om een dosis te missen waren 'vergeten' (38% van de gevallen) en 'nevenwerkingen' (31%). Op basis van de MEMS data was de gemiddelde therapietrouw (percentage dagen waarop minstens het voorgeschreven aantal dosissen genomen werd) 97,95%. Opmerkelijk was dat de voorgeschreven behandeling in 36% van de gevallen veranderd of onderbroken werd door de betrokken oncoloog.

Uit de literatuur blijkt dat, behalve het vergeten van een dosis of het onderbreken van de behandeling omwille van nevenwerkingen, nog heel wat andere factoren een gebrek aan therapietrouw kunnen verklaren. Naast patiënt-gerelateerde aspecten (gebrek aan motivatie, angst voor nevenwerkingen), ziekte-gerelateerde factoren (ernst van de symptomen, mate van progressie) en therapie-gerelateerde aspecten (complexiteit van de behandeling, veranderingen in het behandelingschema), lijken ook de tevredenheid over de begeleiding en de relatie tussen zorgverlener en patiënt een belangrijke rol te spelen. Vandaar het grote belang van een goed uitgebouwde patiënteneducatie.

Patiënteneducatie: nood aan een systematische aanpak

Aangezien de ervaren noodzaak voor de behandeling in belangrijke mate de therapietrouw bepaalt, is het cruciaal om patiënten grondig in te lichten over het belang en de voordelen van de behandeling. Essentieel is echter dit te doen vanuit het perspectief van de patiënt, zodat de informatie is afgestemd op zijn/haar verwachtingen van de therapie en inschattingen van de potentiële risico's.

Een tweede belangrijk item is de bespreking van nevenwerkingen. Aangezien patiënten in grote mate zelf verantwoordelijk zullen zijn voor hun behandeling, is het van belang dat zij nevenwerkingen herkennen,

weten hoe ze die kunnen voorkomen én hoe ze de last kunnen beperken. Bovendien moeten ze duidelijk het onderscheid kennen tussen symptomen die te verwachten zijn, en effecten die een (onmiddellijk) contact met de arts noodzakelijk maken.

Het lijkt evident om ook het behandelingschema te bespreken met de patiënt. Veel minder evident is echter dit zo te doen dat de inname van de nieuwe medicatie geïntegreerd is in het volledige behandelplan van de patiënt, en dat dit behandelplan realistisch is. Het aanbieden van allerlei tools om de inname van geneesmiddelen te vergemakkelijken (pildooisjes, sms service,...) kan zinvol zijn maar ook hier wordt de keuze bepaald door de individuele behoeften van de patiënt.

Informatie over de voordelen van de behandeling en over nevenwerkingen mag zich niet beperken tot het eerste contactmoment. Ook bij alle opvolgraadplegingen wordt best aan de patiënt gevraagd hoe de behandeling loopt, wat de patiënt ervaren heeft,... Aandachtig luisteren naar de patiënt kan moeilijkheden bij het gebruik van de medicatie aan het licht brengen, en kan helpen om werkzame oplossingen te vinden.

Samenwerking in en buiten het ziekenhuis

Idealiter vindt patiënteneducatie plaats op een moment waarop de patiënt (en mantelzorger) rustig is, en klaar is om nieuwe informatie te verwerken. Daarom wordt er best een aparte afspraak gemaakt, en wordt hier voldoende tijd voor uitgetrokken. In verschillende studies werd aangetoond dat naast de oncoloog ook de oncologieverpleegkundige en/of de klinisch apotheker hierin de leiding kunnen nemen. Nog beter is wellicht wanneer de patiënt in zijn medicatiegebruik begeleid wordt door een multidisciplinair team, waarbij elke zorgverlener specifieke aspecten kan opvolgen.

Aangezien orale antikankerbehandelingen vaak langdurig gevolgd moeten worden, is het logisch dat heel wat patiënten deze geneesmiddelen gelijktijdig gebruiken met orale medicatie voor andere (chronische) aandoeningen. Deze combinaties zijn niet altijd zonder gevaar: heel wat geneesmiddelen geven interacties met orale antikankergeneesmiddelen, en kunnen de werking ervan zowel versterken als verminderen. Daarom is het van belang dat zowel de huisarts, als de openbare apotheker, op de hoogte is van het gebruik van orale antikankergeneesmiddel, zodat zij deze risico's kunnen inschatten.

Ook voor de opvolging van nevenwerkingen is het van belang dat zorgverleners in de eerste lijn goed geïnformeerd worden door het behandelingssteam. Zij zijn voor de patiënt vaak het eerste aanspreekpunt, maar hebben veel minder ervaring met de bij kanker gebruikte medicijnen.

Implicaties voor de praktijk

Uit voorgaande mag blijken dat organisatie van zorg voor patiënten die behandeld worden met orale antikanker geneesmiddelen inzicht vraagt in de informatiebehoefte van patiënten, de mate waarin zij bij de behandelingskeuze willen betrokken worden, en andere factoren die een rol spelen in hun tevredenheid over de behandeling. In die zin betekent 'personalized medicine' niet enkel 'how to bring the right drug to the right patient' op basis van genetische en moleculaire testen, maar ook hoe de zorg kan aangepast worden aan de psychologische en sociale noden van de patiënt. Hoe dit efficiënt kan nagegaan worden, is een uitdaging voor de toekomst.

Meer lezen?

- Arora NK. Advancing research on patient-centered cancer communication. Patient Educ Couns 2008; 70(3): 301-302.
- Banna GL, Collova E, Gebbia V et al. Anticancer oral therapy: emerging related issues. Cancer Treat Rev 2010; 36(8): 595-605.
- Foulon V, Schöffski P, Wolter P. Patient adherence to oral anticancer drugs : an emerging issue in modern oncology. Acta Clinica Belgica, 2011; 66-2
- Noens L, van Lierde MA, De BR et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. Blood 2009; 113(22): 5401-5411.
- Weingart SN, Brown E, Bach PB et al. NCCN Task Force Report: Oral chemotherapy. J Natl Compr Canc Netw 2008; 6 Suppl 3: S1-14.

Triple negative borstkanker: andere ziekte met andere behandelingen?

S. Linn, NKI-AvL, Amsterdam

Breast cancer is a heterogeneous disease encompassing a variety of entities, which are morphologically and clinically distinct. Immunohistochemical methods define the triple-negative breast cancer (TNBC) subtype as staining negative for estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR), and not overexpressing human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)[1]. Perou et al. [2] describe the identification of five intrinsic subtypes of breast cancer determined by their different gene expression profiles. Despite their morphologic and clinical heterogeneity, several of these intrinsic subtypes show a TNBC phenotype [3].

TNBC represents around 15–20% of newly diagnosed breast cancer cases [1]. It is associated with young age at diagnosis (<40 years), advanced disease, and African–American ethnicity [4, 5]. Furthermore, TNBC is characterized by an early peak of recurrence between the first and third year after diagnosis followed by a sharp decrease in subsequent years with relapses seldom reported after 8 or 10 years [6]. Unlike other subtypes, TNBC outcome is less clearly related to stage [7]. Metastases tend to be more aggressive than other breast cancer subtypes and more likely to occur in the viscera, particularly in the lungs and brain [8], but less likely to spread to the bones [9]. Once metastasized, TNBC has a dismal prognosis with a median survival of less than 12 months [10]. Greater understanding of the biology of triple-negative breast cancer (TNBC) is needed in order to discern the roughly 60% of node-negative patients who are already cured with locoregional therapy from the 40% who need adjuvant systemic therapy to be cured [10]. Recent evidence suggests that patients with TNBC whose tumors have an activated immune response gene signature have a more favorable outcome than TNBC patients without this signature [11, 12]. For the group who needs additional systemic therapy, the challenge remains to choose the right systemic drug combination for the right TNBC subtype. Interestingly, despite a high degree of overlap between TNBC and both basal and BRCA1-mutated tumors [13], there exists significant heterogeneity within the TNBC class that is exemplified by differing chemotherapeutic sensitivity observed for some subtypes [13–16]. This heterogeneity establishes the need for identifying differentiating molecular markers within the overall class of TNBC disease, which may help refine therapeutic management. Some of these promising predictive molecular markers for tailoring therapy will be discussed. For more in-depth understanding, the reader is referred to several recently published reviews on this subject [13, 15, 17, 18]. It is anticipated that a greater understanding of the biology of TNBC and its complex heterogeneity will reveal novel targets or identifying markers around which clinical trials in molecularly well-defined subgroups can be designed.

References

1. Bauer, K.R., et al., Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer*, 2007. 109(9): p. 1721-8.
2. Perou, C.M., et al., Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2000. 406(6797): p. 747-52.
3. Oakman, C., G. Viale, and A. Di Leo, Management of triple negative breast cancer. *Breast*, 2010. 19(5): p. 312-21.
4. Carey, L.A., et al., Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*, 2006. 295(21): p. 2492-502.
5. Lund, M.J., et al., Race and triple negative threats to breast cancer survival: a population-based study in Atlanta, GA. *Breast Cancer Res Treat*, 2009. 113(2): p. 357-70.
6. Blows, F.M., et al., Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med*, 2010. 7(5): p. e1000279.
7. Park, Y.H., et al., Clinical relevance of TNM staging system according to breast cancer subtypes. *Ann Oncol*, 2011. 22(7): p. 1554-60.
8. Heitz, F., et al., Triple-negative and HER2-overexpressing breast cancers exhibit an elevated risk and an earlier occurrence of cerebral metastases. *Eur J Cancer*, 2009. 45(16): p. 2792-8.
9. Liedtke, C., et al., Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*, 2008. 26(8): p. 1275-81.

Is er plaats voor bifosfonaten in de adjuvante behandeling van borstcarcinoom?

V.F.J. Cocquyt, UZ Gent

Metastasering van borstkankercellen is een complex proces afhankelijk van biologische factoren van de borstkankercel en cellulaire interacties met het omliggende weefsel.

Meer bepaald in het botweefsel zullen kankercellen de osteoblasten stimuleren tot excretie van RANKligand, dat zal binden op zijn RANKreceptor, aanwezig op precursor en mature osteoclasten. Als gevolg hiervan ontstaat verhoogde botresorptie en de vrijstelling van groeifactoren die een gunstig klimaat voor overleving en groei van kankercellen creëren (1). Bijgevolg lijkt doelgerichte behandeling van het botweefsel in combinatie met standaard adjuvante behandeling een aantrekkelijke manier om botmetastasen te voorkomen. Bovendien werd in preklinische modellen een synergistische activiteit tussen bifosfonaten en cytostatica aangetoond (2).

Het gunstig effect van bifosfonaten en van denosumab, een RANKligand antilichaam, op osteoporose en op de skeletale complicaties van botmetastasen is genoeg bekend: ze hebben een gunstig effect op botpijn, verminderen de kans op fracturen, op hypercalcemie enz. Zij zijn dan ook een deel van de standaardbehandeling bij patiënten met botmetastasen.

Verschillende klinische studies suggereren dat bifosfonaten in combinatie met standaard adjuvante behandeling het ontstaan van botmetastasen zouden kunnen voorkomen en dat ze de ziektevrije overleving (ZVO), en zelfs de globale overleving (GO) van borstkanker zouden kunnen verbeteren.

Een overzicht van de belangrijkste gerandomiseerde fase III studies met bifosfonaten in adjuvante setting van borstkanker volgt.

Vroege studies met oraal clodronaat of pamidronaat gaven tegenstrijdige resultaten (3,4,5,6)

Meer recente en grotere Fase III studies tonen in bepaalde subgroepen een winst in ZVO, soms in GO. Toch zijn ook deze studies nog steeds het onderwerp van uiteenlopende discussies.

De AZURE-studie includeert 3360 patiënten met Stadium II/III borstkanker en randomiseert tussen standaard adjuvante behandeling al of niet in combinatie met Zoledrinezuur gedurende 5 jaar toegediend. Globaal was er geen verschil in 5-jaars ziektevrije- noch globale overleving (7). Een subgroepanalyse toont echter wel een winst in ZVO (HR 0.75, 95%CI: 0.59-0.96, $p=.02$) en een winst in GO (HR 0.74, 95%CI 0.55-0.98, $p=.04$), bij patiënten die reeds meer dan 5 jaar menopausal zijn, maar niet in de premenopausale of recent gemenopauseerde vrouwen.

De ABCSG-12 studie randomiseert 1803 premenopausale vrouwen met stadium I/II hormoongevoelige borstkanker tussen tamoxifen of anastrozole, al of niet in combinatie met zoledrinezuur. Alle patiënten kregen goserelin 3.6 mg om de 4 weken. Er was geen verschil in 5-jaars ZVO en GO tussen tamoxifen en anastrozole, maar de patiënten die behandeld werden met zoledrinezuur hadden een winst in ZVO en GO (8). Deze winst werd vooral gezien in de leeftijdsgroep > 40 jaar (9).

De ZOFAST studie is een gerandomiseerde fase III studie bij 1060 postmenopausale vrouwen (spontaan of door behandeling) met stadium I-IIIa hormoongevoelige borstkanker die een normale BMD T-score hebben.

De behandeling bestaat uit letrozole, met zoledrinezuur onmiddellijk gecombineerd, ofwel uitgesteld toegediend op het ogenblik van een botprobleem (osteoporose, klinische of subklinische fractuur) (10,11).

Globaal was er geen verschil in ZVO en GO, maar vrouwen die reeds >5 jaar menopausal waren, of > 60 jaar op het ogenblik van inclusie, hadden minder kans op herval en een betere 5-jaars overleving.

De NSABP B-34 studie met adjuvant clodronaat toont gelijkaardige resultaten, waar een subgroepanalyse eveneens een benefit toont voor menopausale patiënten (12).

Een recent gepubliceerde meta-analyse over het gebruik van bifosfonaten in adjuvante setting toont gelijkaardige resultaten (13).

Vandaag is het gebruik van bifosfonaten in de adjuvante behandeling van borstkanker nog niet standaard. Er blijven te veel onduidelijkheden die nog verder moeten uitgezocht worden. Om er maar enkele op te noemen:

- Er moet een éénduidige definitie van menopauze gebruikt worden
- Onderzoek naar de premenopausale patient die tijdelijk een GnRH analoog krijgt en daarna weer premenopausal wordt
- Beperkt de winst zich tot de hormoongevoelige groep?

- Ten slotte is er nog denosumab, een RANKL-antilichaam dat in gemetastaseerde setting evenwaardige resultaten toont als de bifosfonaten. Adjuvante studies met denosumab zijn lopende. Deze resultaten worden met nieuwsgierigheid afgewacht.

1. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportuni- ties. *Nat Rev Cancer* 2002;2:584-93.
2. Ottewill PD, Monkkonen H, Jones M, et al. Antitumor effects of doxorubicin followed by zoledronic acid in a mouse model of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1167-78.
3. Diel IJ, et al. *N Engl J Med*. 1998;339:357-363.
4. Saarto T, et al. *Acta Oncol*. 2004;43:650-656.
5. Kristensen B, et al. *Acta Oncol*. 2008;47:740-746.
6. Powles T, et al. *J Clin Oncol*. 2002;20:3219-3224.
7. Coleman RE, et al. *N Engl J Med*. 2011;365:1396-1405
8. Gnant M, et al. *N Engl J Med*. 2009;360:679-691.
9. Gnant M, et al. *SABCS 2011*. Abstract SI-2.
10. De Boer R, et al. *SABCS 2011*. Abstract SI-3
11. Coleman R, de Boer R, *Ann Oncol*. 2012 Oct 9. [Epub ahead of print]
12. Paterson A, et al. *SABCS 2011*. Abstract S2-3.
13. Yan T, et al. *Eur J Cancer*. 2012 Jan;48(2):187-95. Epub 2011 Nov 17.

Is lobular carcinoma different from ductal carcinoma?

V.C.G. Tjan-Heijnen, MUMC+, Maastricht

Invasive ductal carcinoma is the most common histological type of breast cancer, accounting for approximately 80% of cases.(Katz) Classical invasive lobular carcinoma, typically showing loss of E-cadherin expression, accounts for 10-15% of cases which implies that within The Netherlands each year 1.000 to 2.000 patients are being diagnosed with invasive lobular carcinoma of the breast.

In six studies conducted at MD Anderson, it was observed that patients with invasive lobular carcinoma tended to be older than those with invasive ductal carcinoma (median 53 years versus 47 years), more often had hormone-receptor positive tumors (92% versus 62%), lower nuclear grade, and higher stage at diagnosis (10% versus 0% stage III).(Cristofanilli) This typical appearance of invasive lobular carcinoma is also noted in other trials and series.(Katz)

The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) overview on 123 randomized chemotherapy trials in breast cancer showed that adjuvant chemotherapy reduced the 10-year breast cancer mortality by one-third; the size of risk reduction depended on the absolute risks without chemotherapy (which for ER positive disease are the risks remaining with appropriate hormone therapy).(EBCTGC) The EBCTCG overview, however, does not provide information about a possible differential effect of chemotherapy related to histology.

Recently, Truin et al. reported the influence of histological subtype on adjuvant chemotherapy efficacy in a Dutch population-based study (n=19.609).(Truin) The results suggest that patients with invasive lobular carcinoma and mixed type invasive lobular carcinoma may not benefit from the addition of chemotherapy to hormonal treatment in the adjuvant setting (hazard ratio 0.90; 95%CI 0.76-1.06), in contrast to those with ductal carcinoma (hazard ratio 0.71; 95%CI 0.65-0.78).

Neoadjuvant chemotherapy is equivalent to adjuvant chemotherapy in terms of overall survival.(Mauri) Nowadays, neoadjuvant chemotherapy has become the standard of care in patients with locally advanced breast cancer, and is increasingly used in patients with early stage breast cancer. Systemic therapy delivered in neoadjuvant instead of adjuvant setting has the advantage that it allows observation of clinical response in vivo. Further, it has the potential to down-stage the primary tumor and axillary nodes facilitating breast conserving therapy and possibly obviating the need of axillary treatment in some patients (although this is much less obvious for lobular than for ductal carcinoma). In a trial setting, a neoadjuvant approach is attractive as with far less patients a more rapid outcome is available in comparison to adjuvant trials. All systemic therapies (chemotherapy, hormone therapy, HER2 targeted therapy) can be administered in adjuvant and neoadjuvant setting.

Few studies reported on the efficacy of neoadjuvant chemotherapy considering the impact of tumor histology. In a prospective single centre study including 135 patients, the overall clinical response rate to classical CMF or CAF chemotherapy was 75% for invasive ductal carcinoma compared to 50% for lobular carcinoma; the pathologic complete response (pCR) rates were 15% and 0%, respectively.(Cocquyt) The mean pathologic tumor diameter postchemotherapy was higher for lobular than for ductal carcinoma, whereas tumor diameter before chemotherapy did not differ. Patients with invasive lobular carcinoma more often underwent a (salvage) mastectomy. In a retrospective database study from France, pCR was seen in 1% of 118 patients with lobular carcinoma compared to 9% of 742 patients with ductal carcinoma treated with anthracycline-based chemotherapy.(Tubiana-Hulin) In the aforementioned studies at MD Anderson, including 122 patients with lobular carcinoma and 912 patients with ductal carcinoma, it was shown that compared to patients with ductal carcinoma patients with lobular carcinoma were less likely to have a pCR on anthracycline-based chemotherapy (3% versus 15%; $p<0.001$). (Cristofanilli) Patients with invasive lobular carcinoma tended, however, to have longer recurrence-free survival and overall survival. That is, pCR might not be a prognostic indicator for this group of patients.

Only a few prospective studies tested the efficacy of neoadjuvant hormone therapy. In the neoadjuvant IMPACT trial, both ER positive ductal and lobular breast cancer patients (n=330) were randomized between 3 months of tamoxifen, 3 months of anastrozole or a combination of tamoxifen and anastrozole, showing

no difference in the clinical tumor response rate (35%), and no information on pCR rates.(Smith) In the preoperative Letrozole trial, 373 patients with ER positive ductal or lobular breast cancer were randomized between 4 months of tamoxifen and 4 months of letrozole showing a statistically significant superior clinical response rate of 55% for letrozole compared to 36% for tamoxifen.(Eiermann) In a double-blind randomised phase 3 trial, 197 premenopausal ER positive breast cancer patients were randomly assigned to a 24-week period of anastrozole or tamoxifen in addition to goserelin.(Masuda) More patients in the anastrozole group than in the tamoxifen group had a clinical response at physical examination (70.4% versus 50.5%, $p=0.004$) and by breast MRI scanning (64.3% versus 37.4%). Of note, in the aforementioned neoadjuvant hormone trials, only a minority of patients had lobular carcinoma with no analyses for the impact of histology on treatment efficacy. Considering the fact that lobular carcinoma is generally strongly ER positive in more than 50% of cells, it is assumed that in patients with lobular carcinoma the clinical response rate to hormone therapy is probably higher than reported for all patients together (including ductal carcinoma). In a randomized phase 2 trial of neoadjuvant hormone therapy (anastrozole or exemestane for 3 months) versus chemotherapy (4 cycles of 3-weekly doxorubicin/paclitaxel) in postmenopausal patients ($n=239$) with ER positive breast cancer (either ductal or lobular), a clinical objective response was seen in 64% of patients in both treatment groups.(Semiglazov) The pathological complete response rates were 3% for hormone therapy and 6% for chemotherapy. In the phase 2 GEICAM/2006-03 study, 95 patients with ER positive breast cancer (of whom only 9 with lobular carcinoma) were also randomized between neoadjuvant hormone therapy (exemestane for 24 weeks; with the addition of LRHR agonist in premenopausal patients) and neoadjuvant chemotherapy (4 cycles of 3-weekly EC followed by 4 cycles of 3-weekly docetaxel).(Alba) The clinical response rate was 48% for hormone therapy and 66% for chemotherapy; patients with high baseline Ki67 had the highest response to chemotherapy. A search on www.clinicaltrials.gov shows that there are currently two randomised trials open for accrual, comparing neoadjuvant hormone therapy with neoadjuvant chemotherapy in patients with ER positive invasive lobular carcinoma.

Actually, in daily practice the question is not whether to choose for either chemotherapy or for hormone therapy. Hormone therapy is considered the key stone of systemic treatment in ER positive lobular carcinoma. Hence, the key question is whether chemotherapy adds to the efficacy of optimal hormone therapy in patients with classical ER positive lobular carcinoma. Considering the lack of evidence a final answer can not be given. In the BOOG a study is being prepared to address this research question.

Literature

1. Katz A, Saad ED, Porter P et al. Primary systemic chemotherapy of invasive lobular carcinoma of the breast. *Lancet Oncol* 2007; 8:55-62.
2. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N, et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol* 2005; 23:41-48.
3. Early Breast Cancer Trialists' Cooperative Group. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analysis for longterm outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379:432-44.
4. Truin W, Voogd A, Vreugdenhil G, et al. Effect of adjuvant chemotherapy in postmenopausal patients with invasive ductal versus lobular breast cancer. *Ann Oncol* 2012; epub ahead.
5. Mauri D , Pavlidis N ,Ioannidis J. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:188-94.
6. Cocquyt V, Blondeel P, Depypere H, et al. Differen

Adjuvante hormonale therapie bij vrouwen jonger dan 40 jaar met een hormoongevoelig mammacarcinoom

J.W.R.Nortier, LUMC, Leiden

In duidelijk premenopauzale vrouwen met een hormoongevoelig mammacarcinoom en bij wie een indicatie bestaat voor adjuvante systemische therapie wordt behandeling met tamoxifen geadviseerd met of zonder ovariële suppressie. (EBCTCG, 2005). Een meta-analyse die tamoxifen vergeleek met tamoxifen in combinatie met een LHRH agonist toonde geen significant verschil in ziektevrije en totale overleving (Cuzick et al, 2007). Bij de Sankt Gallen borstkanker conferentie in 2011, gaf slechts 37.5 % van de panelleden de voorkeur aan de combinatie tamoxifen met een LHRH agonist bij duidelijk premenopauzale vrouwen. Echter, bij vrouwen jonger dan 40 jaar zijn er slechts beperkte gegevens betreffende deze equivalentie tussen alleen tamoxifen of de combinatie tamoxifen met een LHRH agonist en zou er wellicht wel een voordeel kunnen zijn van de combinatie.

In de ABCSG-12 trial uitgevoerd in Oostenrijk tussen 1999 en 2006 bij 1803 premenopauzale vrouwen met een hormoongevoelig mammacarcinoom was er na een follow-up van 62 maanden geen verschil in ziektevrije overleving tussen de combinatie tamoxifen met de LHRH agonist gosereline en de combinatie anastrozole en gosereline, maar wel een significant voordeel in overleving voor de combinatie tamoxifen en gosereline (Gnant et al, 2011). In deze studie waren respectievelijk 22% van de patiënten jonger dan 40 jaar die behandeld werden met tamoxifen en gosereline en 25% die behandeld werden met anastrozole en gosereline. De auteurs wijten dit verschil in overleving aan de aard van hormonale therapie bij gemetastaseerde ziekte. Die patiënten die eerdere adjuvant met tamoxifen waren behandeld kregen vaker en langduriger een aromataseremmer dan de patiënten die ook adjuvant met een aromataseremmer waren behandeld.

De interactie van ovariële ablatie/suppressie en chemotherapie met tamoxifen is een van de meest controversiële aspecten van premenopauzale endocriene therapie. Het effect van ovariële ablatie verdwijnt bijna geheel in de aanwezigheid van chemotherapie in de EBCTCG overview bij vrouwen ouder dan 40 jaar (recidief ratio 0.95 CI 0.07) terwijl er bij vrouwen jonger dan 40 jaar een bescheiden voordeel blijft (recidief ratio 0.86 CI 0.09).

In de LHRH meta-analyse leverde de toevoeging van een LHRH agonist aan chemotherapie of aan chemotherapie en tamoxifen geen significante daling op van de recidief ratio, maar er was wel een significant voordeel bij de vrouwen jonger dan 40 jaar die verder alleen met chemotherapie werden behandeld zonder tamoxifen.

Deze hypothese wordt ondersteund door de gegevens van de Intergroup 0101 trial, waarbij 1503 premenopauzale vrouwen met klierpositief oestrogeenreceptor positief mammacarcinoom werden gerandomiseerd tussen antracycline bevattende chemotherapie alleen versus chemotherapie met gosereline gedurende 5 jaar versus chemotherapie met tamoxifen en gosereline gedurende 5 jaar. Na een mediane follow-up van 9.6 jaar werd een significant voordeel gezien van de combinatie gosereline en LHRH. (Davidson et al 2005) Ongeveer 1/3 van deze patiënten waren jonger dan 40 jaar. Bij hen was er een voordeel van 13% in absolute overleving van de toevoeging gosereline en tamoxifen, terwijl dit slechts 3% was bij de patiënten ouder dan 40 jaar.

Meer recent werden vergelijkbare gegevens gerapporteerd door de Adjuvant Breast Cancer Trials Collaborative Group met de resultaten van de ABC (adjuvant breast cancer) trials (2007). In totaal werden 2144 pre- en perimenopauzale vrouwen die in aanmerking kwamen voor 5 jaar tamoxifen, met of zonder chemotherapie, gerandomiseerd voor wel of geen ovariële suppressie/ablatie. Er was geen extra voordeel van de ovariële uitval na een mediane follow-up van 5.9 jaar voor ziektevrije (HR 0.95 CI 0.81-1.12) of totale overleving (HR 0.94, CI 0.78-1.13). Wel was er een trend voor een kleine groep vrouwen jonger dan 40 jaar, die geen chemotherapie kregen, dat de combinatie ovariële uitval met tamoxifen beter was dan tamoxifen alleen. Een probleem van deze studie is wel dat de oestrogeenreceptor bij 40 % van de patiënten niet bekend was, waardoor het werkelijke effect groter zou kunnen zijn geweest.

Geconcludeerd kan worden dat tamoxifen de standaard endocriene behandeling blijft bij premenopauzale vrouwen met oestrogeenreceptor positief mammacarcinoom, inclusief de patiënten met negatieve progesteronreceptor en HER2 overexpressie. De geadviseerde duur is op dit moment 5 jaar, maar de optimale

[illegible]

Verkorte Productinformatie Jevtana 60 mg concentraat en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

Samenstelling: JEVTANA[®] concentraat en oplosmiddel voor oplossing voor infusie; elke injectieflacon met 1,5 ml concentraat bevat 60 mg cabazitaxel, overeenkomstig met 40 mg/ml cabazitaxel in polysorbaat 80 en citroenzuur; elke injectieflacon oplosmiddel bevat 4,5 ml ethanol 96% (15% v/v) in water voor injectie. **Indicaties:** JEVTANA in combinatie met prednison of prednisolon is bestemd voor de behandeling van patiënten met hormoon refractair gemetastaseerde prostaatkanker die voorheen behandeld werden op basis van een docetaxel-behandelingsschema. **Dosering:** De aanbevolen dosis JEVTANA is 25 mg/m² toegediend als een 1-uur-durende intraveneuze infusie om de 3 weken in combinatie met 10 mg oraal prednison of prednisolon per dag gedurende de gehele behandeling. Aan alle patiënten dient tevens premedicatie te worden gegeven 30 minuten vóór elke toediening met JEVTANA bestaande uit antihistaminicum (5 mg dexchlorfeniramine of 25 mg difenhydramine of equivalent), corticosteroid (8 mg dexamethason of equivalent steroid) en H₂-antagonist (ranitidine of equivalent). Anti-emetica profylaxe wordt aanbevolen, oraal of intraveneus. **Kinderen:** Effectiviteit en veiligheid zijn niet vastgesteld bij kinderen en adolescenten onder 18 jaar. **Ouderen:** Er zijn geen specifieke instructies voor dosisaanpassing voor het gebruik bij bejaarden. **Patiënten met leverfunctiestoornissen:** Aan patiënten met leverfunctiestoornissen mag geen JEVTANA worden toegediend. **Doseringsaanpassingen tijdens behandeling:** de dosering dient tijdens de behandeling te worden aangepast bij optreden van langdurige neutropenie, febriele neutropenie al dan niet gecompliceerd door infectie, persisterende diarree graad ≥ 3 , en/of perifere neuropathie graad ≥ 2 . **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor cabazitaxel, andere taxanen of voor één van de hulpstoffen. Neutrofielenaantal < 1.500 cellen/mm³. Leverfunctiestoornis (bilirubine $\geq 1 \times \text{ULN}$, of AST en/of ALT $\geq 1,5 \times \text{ULN}$). Gelijktijdige vaccinatie met het gele koorts vaccin. **Waarschuwingen:** **Overgevoeligheidsreacties:** Vereisen onmiddellijke beëindiging, passende behandeling en geen herbehandeling. **Neutropenie:** Neutropenie is de meest frequent optredende hematologische bijwerking en kan reductie van de dosis vereisen. Frequentie bepalingen van het totale aantal bloedcellen zijn vereist, in ieder geval vóór iedere toediening. G-CSF kan profylactisch gegeven worden om de kans op hematologische toxiciteit te verkleinen. **Gastro-intestinale reacties:** Klachten van diarree, misselijkheid en braken vereisen adequate interventie met anti-diarrhoica, anti-emetica en/of rehydratie-middelen en zo nodig dosismodificatie. **Neuropathie:** Persisterende perifere neuropathie (graad ≥ 2) vereist een dosisverlaging. **Nierinsufficiëntie:** De water- en elektrolytenhuishouding dient tijdens de behandeling intensief te worden gemonitord; bij ernstige nierinsufficiëntie dient de behandeling te worden beëindigd. **Hartaritmieën:** Hart-ritmestoornissen zijn waargenomen bij toepassing van JEVTANA. **Leverfunctiestoornissen:** JEVTANA is gecontra-indiceerd bij leverfunctiestoornissen. **Interacties:** Toepassing van JEVTANA gelijktijdig met krachtige remmers of inductoren van cytochroom CYP3A4 dient te worden vermeden. **Bijwerkingen:** **Hematologie:** De meest frequent optredende bijwerking (graad ≥ 3) was neutropenie al dan niet gecompliceerd met koorts en/of infectie. **Diarrée:** Ernstige klachten van diarree (graad ≥ 3) zijn waargenomen. **Hartaandoeningen:** Aritmieën bij toepassing van JEVTANA zijn gemeld. Zie voor een volledig overzicht van bijwerkende samenvatting van de productkenmerken. **Verpakking:** JEVTANA[®] 60 mg concentraat en oplosmiddel voor infusie omvat 1 injectieflacon met 1,5 ml concentraat en 1 injectieflacon met 4,5 ml oplosmiddel (EU/1/11/676/001). Aflevering en vergoeding: U.R. Voor meer informatie zie de geregistreerde productinformatie.

Sanofi-aventis Netherlands B.V., Kampenringweg 45 D-E, 2803 PE Gouda +31 182 557 755. 27

SANOFI 


JEVTANA[®]
(cabazitaxel)
NL/CAB/11/03/02

Verkorte productinformatie YERVOY™ 5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

Samenstelling: Elke ml concentraat bevat 5 mg ipilimumab. Eén 10 ml injectieflacon bevat 50 mg ipilimumab. Eén 40 ml injectieflacon bevat 200 mg ipilimumab. **Farmacotherapeutische categorie:** Antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen ATC-code: L01XC11. **Indicatie:** YERVOY is geïndiceerd voor de behandeling van (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom in een gevorderd stadium bij volwassenen die al eerder behandeld zijn). **Dosering en toediening:** De behandeling moet worden geïnitieerd onder toezicht van ervaren medisch specialisten op het gebied van kankerbehandeling. **Volwassenen:** Het aanbevolen inductieschema van YERVOY is 3 mg/kg, elke 3 weken intraveneus toegediend gedurende 90 minuten met een totaal van 4 doses. De patiënten moeten het volledige inductieregime (4 doses) krijgen, afhankelijk van hoe dit verdragen wordt, ongeacht het verschijnen van nieuwe laesies of groei van bestaande laesies. Beoordelingen van de tumorrespons dienen pas te worden uitgevoerd na voltooiing van de inductietherapie. Leverfunctietests (LFT's) en schildklierfunctietests moeten worden beoordeeld bij baseline en vóór elke dosis YERVOY. Verder moeten alle klachten en symptomen van immuungerelateerde bijwerkingen, waaronder diarree en colitis, worden geëvalueerd tijdens de behandeling met YERVOY. YERVOY mag niet worden toegediend als een intraveneuze push- of bolusinjectie. **Definitief staken van de behandeling of overslaan van doses:** Voor het behandelen van immuungerelateerde bijwerkingen kan het nodig zijn om een dosis over te slaan of de behandeling met YERVOY definitief te staken en te starten met systemisch hoog gedoseerde corticosteroiden, of, in sommige gevallen, de toevoeging van een andere immuunonderdrukkende therapie. Dosisverlaging wordt niet aanbevolen. Doses die worden overgeslagen wegens het optreden van een bijwerking mogen niet worden vervangen. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen:** YERVOY is geassocieerd met inflammatoire bijwerkingen als gevolg van verhoogde of overmatige immuunactiviteit (immuun-gerelateerde bijwerkingen), die waarschijnlijk in verband staan met het werkingsmechanisme van YERVOY. Immunogelateerde bijwerkingen, die ernstig of levensbedreigend kunnen zijn, kunnen betrekking hebben op het maagdarmkanaal, de lever, de huid, het zenuwstelsel, het endocriene systeem of andere organsystemen. Hoewel de meeste immuungerelateerde bijwerkingen tijdens de inductie-periode optraden, werd ook gemeld dat de eerste symptomen maanden na de laatste dosis YERVOY optraden. Tenzij er een alternatieve etiologie is vastgesteld, moeten diarree, verhoogde frequentie van de stoelgang, bloed in de ontlasting, verhoogde leverfunctiewaarden, huiduitslag en endocriinopathie, als inflammatoir en YERVOY-gerelateerd, worden beschouwd. Vroege diagnose en adequate behandeling van de bijwerkingen zijn essentieel om de kans op levensbedreigende complicaties te minimaliseren. Systemische behandeling met hoge doses corticosteroiden met of zonder toegevoegde immuunonderdrukkende therapie kan nodig zijn ter bestrijding van ernstige immuungerelateerde bijwerkingen. In geval van een ernstige infusiereactie moet de infusie met YERVOY worden gestaakt en moet geschikte medische behandeling worden toegediend. Patiënten met milde of matige infusiereactie mogen onder nauw toezicht YERVOY toegediend krijgen. Premedicatie met antipyretica en antihistaminica kan worden overwogen. YERVOY moet worden vermeden bij patiënten met ernstige actieve auto-immuunziekten waarbij verdere immuunactivering mogelijk onmiddellijk levensbedreigend kan worden en het moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij andere patiënten met een voorgeschiedenis van auto-immuunziekte. Per individuele patiënt moet een zorgvuldige baten-risico analyse worden gemaakt. Elke ml van dit geneesmiddel bevat 0,1 mmol (of 2,30 mg) natrium. Dit dient in overweging te worden genomen bij de behandeling van patiënten op een natriumarm dieet. **Bijwerkingen:** YERVOY wordt het meest geassocieerd met bijwerkingen als gevolg van een verhoogde of overmatige immuunactiviteit. De meeste van deze bijwerkingen, ook de ernstige bijwerkingen, verdwenen na aanvang van de geschikte medische behandeling of stopzetting van YERVOY. Bij patiënten die in studie MDX010-20 3 mg/kg YERVOY als monotherapie kregen, waren de meest gemelde bijwerkingen ($\geq 10\%$ van de patiënten) diarree, huiduitslag, pruritus, vermoeidheid, misselijkheid, braken, verminderde eetlust en buikpijn. De meerderheid was mild tot matig van aard (graad 1 of 2). De behandeling met YERVOY werd wegens bijwerkingen stopgezet bij 10% van de patiënten. **Afleverstatus:** UR.

Voor volledige productinformatie, zie geregistreerde Samenvatting van de Productkenmerken.
Bristol-Myers Squibb B.V., Woerden, juni 2012



Bristol-Myers Squibb



concentraat voor oplossing voor infusie

Verkorte productinformatie Zytiga®



NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: ZYTIGA 250 mg tabletten • **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:** Elke tablet bevat 250 mg abirateroneacetaat. Hulpstoffen met bekend effect: Elke tablet bevat 189 mg lactose en 6,8 mg natrium. • **FARMACEUTISCHE VOORM:** Tablet. Witte tot gebroken witte, ovale tabletten, waarop aan één kant AA250 werd aangebracht. **Therapeutische indicaties:** ZYTIGA is met prednison of prednisolon gelijktijdig voor de behandeling van gemetastaseerde castrasterosensitieve prostaatkanker bij volwassen mannen bij wie de ziekte progressief was tijdens of na een chemotherapie op basis van docetaxel. **Dosering en wijze van toediening:** Dosering: De aanbevolen dosis is 1.000 mg vier tabletten van 250 mg die eenmalige dagelijkse doses, niet met voedsel in te nemen (zie de informatie over de wijze van toediening). Als de tabletten niet voedsel worden ingenomen, verhoogd dat de blootstelling aan abirateron (zie de rubrieken 4.5 en 5.2). ZYTIGA moet worden gebruikt met een lage dosis prednison of prednisolon. De aanbevolen dosis prednison of prednisolon is 10 mg per dag. Serumtransaminases moeten worden bepaald voordat de behandeling wordt gestart, elke twee weken in de eerste drie maanden van de behandeling en daarna maandelijks. De bloeddruk, het serumkalium en de vochtretentie moeten maandelijks worden gemeten (zie rubriek 4.4). In geval van een gemiste dosis van ZYTIGA, prednison of prednisolon, moet de behandeling de volgende dag worden hervat met de gebruikelijke dosages. **Levertuiczicht:** Voor patiënten die tijdens de behandeling levertuiczicht ontwikkelen (alanine-aminotransferase (ALT) verhoogd tot meer dan 5 maal de bovengrens van de normaalwaarde (ULN)), moet de behandeling onmiddellijk worden onderbroken (zie rubriek 4.4). Nadat de levertuiczichtstoestand weer op baselineniveau van de patiënt zijn, kan de behandeling worden hervat in een verlaagde dosis van 500 mg (twee tabletten) eenmaal per dag. Bij patiënten bij wie de behandeling is hervat, moeten serumtransaminases minimaal elke twee weken gedurende drie maanden gecontroleerd worden en daarna maandelijks. Als de levertuiczicht bij de verlaagde dosis van 500 mg per dag opnieuw optreedt, moet de behandeling worden beëindigd. Als patiënten op enig moment tijdens de behandeling ernstige levertuiczicht ontwikkelen (ALT 20 maal de bovengrens van de normaalwaarde), moet de behandeling worden stopgezet en mogen patiënten niet opnieuw worden behandeld. **Levensrisico:** Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met reeds bestaande milde levensrisicofactoren, Child-Pugh Klasse A. Aangezien het is dat milde levensrisicofactoren (Child-Pugh Klasse B) de systemische blootstelling aan abirateron met ongeveer een factor 4 verhoogt na eenmalige orale doses van 1.000 mg abirateroneacetaat (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens over de klinische veiligheid en werkzaamheid van meervoudige doses abirateroneacetaat, bevestigd aan patiënten met matige of ernstige levensrisicofactoren. **Contra-indicaties:** ZYTIGA moet minstens twee uur na het eten worden ingenomen en na het innemen van de tabletten mag men minstens één uur niet eten. Deze tabletten moeten in hun geheel worden doorslikt met water. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. - Vrouwen die zwanger zijn of die zwanger zouden kunnen zijn (zie rubriek 4.4). **Bijwerkingen:** Samenvatting van het veiligheidsprofiel. De meest voorkomende bijwerkingen die werden gezien, zijn perifeer oedeem, hypokaliëmie, hypertensie en urineweginfectie. ZYTIGA kan hypernatremie, hypokaliëmie en vochtretentie veroorzaken als farmaco-dynamisch gevolg van het werkingsmechanisme. In een fase-3-studie werden verscheidene mineralecorticoid bijwerkingen gezien (patiënten die werden behandeld met ZYTIGA dan bij patiënten die werden behandeld met placebo: hypokaliëmie bij 17% versus 8%, hypertensie bij 9% versus 7% en vochtretentie (perifeer oedeem) bij 25% versus 17%). Bij patiënten die werden behandeld met ZYTIGA werden CTOAE (verse 3.0-graad 3 en 4 hypokaliëmie en CTOAE (verse 3.0-graad 3 en 4 hypertensie) gezien bij respectievelijk 4% en 1% van de patiënten. Mineralecorticoid reacties konden in het algemeen succesvol medisch worden behandeld. Gelijktijdig gebruik van een corticosteroïd verlaagt de incidentie en de ernst van deze bijwerkingen (zie rubriek 4.4). **Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm:** In studies bij patiënten met gemetastaseerde gevorderde prostaatkanker die een lutetium-177-hormoon-releasing hormoon (LHRH)-agonist gebruiken of eerder een orchidectomie ondergingen, werd ZYTIGA toegediend in een dosis van 1.000 mg per dag in combinatie met een lage dosis prednison of prednisolon (10 mg per dag). De patiënten waren intolerant voor eerdere chemotherapie of eerdere chemotherapie (tot twee verschillende chemotherapies, waarvan één met een taxaan) had bij hun gebruik. Bijwerkingen die tijdens klinische studies zijn waargenomen, staan hieronder vermeld naar frequentiecatégorie. De frequentiecatégorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), incidentie en parafasie ($< 1/10.000$). Binnen elke frequentiecatégorie zijn de bijwerkingen weergegeven in afnemende mate van ernst. Tabel 1: Bijwerkingen vastgesteld in klinische studies. **Infecties en parasitaire aandoeningen:** zeer vaak: urineweginfectie. **Endocriene aandoeningen:** soms: hypothyreoïdie. **Voedings- en stofwisselingsstoornissen:** zeer vaak: hypokaliëmie; vaak: hyperglycemie. **Harst-aandoeningen:** vaak: hartfalen; angina pectoris, aritmie, atriale fibrillatie, tachycardie. **Bloedsysteem-aandoeningen:** zeer vaak: hypertensie. **Lever- en gal-aandoeningen:** vaak: alanine-aminotransferase verhoogd. **Algemene aandoeningen en toedieningsstoornissen:** zeer vaak: oedeem perifeer; Lessen, misselijkheid en verlichtingscomplicaties; vaak: braken*. **Hartfalen** omvat ook congestief hartfalen, inleveringsdeficiënte en gedeficiënte verlaagd. * Bruiken omvat alle braken met uitzondering van pathologische braken. De volgende CTOAE (verse 3.0-graad 3) bijwerkingen traden op bij patiënten die met ZYTIGA werden behandeld: hypokaliëmie 3%, urineweginfectie 2%, perifeer oedeem, alanine-aminotransferase verhoogd, hypertensie, hartfalen, atriale fibrillatie en braken elk 1%. CTOAE (verse 3.0-graad 3) hyperglycemie en angina pectoris kwamen voor bij $< 1\%$ van de patiënten. CTOAE (verse 3.0-graad 4) perifeer oedeem, hypokaliëmie, urineweginfectie, hartfalen en braken kwamen voor bij $< 1\%$ van de patiënten. **Beschrijving van bepaalde bijwerkingen:** Cardiovasculaire reacties: De fase-3-studie sloot patiënten uit met ongecontroleerde hypertensie. Klinisch relevante hartziekte bleef een myocardiomet of een manifestatie van arteriële trombose in de afgelopen 6 maanden, ernstige of onstabiele angina of hartfalen met New York Heart Association-klasse II of III of IV of een gemeten cardiale ejectionfraction van $< 50\%$. Alle ingesloten patiënten (zowel behandeld met medicatie als met placebo) werden gelijktijdig behandeld met endogeen-endotheliale prikkel, voornamelijk door middel van LHRH-agonisten, hetgeen geassocieerd is met diabetes, myocardiomet, cardiovasculair accident en pijnste hartfalen. Cardiovasculaire bijwerkingen kwamen in de fase-3-studie voor bij 11% van de patiënten die ZYTIGA kregen en bij 7% van de patiënten die placebo kregen. **Levertuiczicht:** Levertuiczicht met verhoogd ALT, aspartaattransaminase (AST) en totaal bilirubine, is gemiddeld bij patiënten die met ZYTIGA werden behandeld. In alle klinische studies werden verhoogde levertuiczichtswaarden (ALT of AST-verhoging $> 5 \times$ ULN (upper limit of normal) of bilirubineverhoging $> 1,5 \times$ ULN) gemiddeld bij ongeveer 2% van de patiënten die ZYTIGA ontvingen, doorgaans tijdens de eerste 3 maanden na het starten van de behandeling. Patiënten met verhoogde ALT of AST-waarden op baselineniveau in de fase-3 klinische studie een grotere kans op verhoogde levertuiczichtswaarden dan degenen met normale waarden op baselineniveau. Wanneer verhogingen van ALT of AST $> 5 \times$ ULN of verhogingen van bilirubine $> 3 \times$ ULN werden gezien, werd ZYTIGA onderbroken of stopgezet. In twee gevallen trad er een aanzienlijke verhoging op van de levertuiczichtswaarden (zie rubriek 4.4). Deze twee patiënten, met normale levertuiczicht op baselineniveau, kregen ALT of AST-verhogingen van 15 tot 40 ULN en bilirubineverhogingen van 2 tot 6 ULN. Na beëindiging van ZYTIGA normaliseerden bij beide patiënten de levertuiczichtswaarden en één patiënt werd opnieuw behandeld zonder dat de verhoogde waarden terugkeerden. In klinische studies werd het risico voor levertuiczicht beperkt door uitsluiting van patiënten met actieve of symptomatische hepatitis of ALT en AST $> 2,5 \times$ ULN op baselineniveau in afwezigheid van levermetastases en $> 5 \times$ ULN indien er wel levermetastases aanwezig waren. Als zich bij patiënten die deelnamen aan klinische studies abnormale levertuiczichtswaarden ontwikkelden, werden deze op doortastende wijze behandeld door middel van een verlichte onderbreking van de behandeling en hernieuwde behandeling alleen toe te staan nadat de levertuiczichtswaarden waren gedaald tot de waarden zoals gemeten bij de patiënt op baselineniveau (zie rubriek 4.2). Patiënten met verhogingen van ALT of AST $> 20 \times$ ULN werden niet opnieuw behandeld. De veiligheid van hervatting van de behandeling bij dergelijke patiënten is onbekend. Het mechanisme dat tot levertuiczicht leidt, is niet duidelijk. **Aard en inhoud van de verpakking:** Ronde witte HDPE-flessen met een polypropyleen kindveilig dop, met 120 tabletten. Elke verpakking bevat 1 fles = **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2040 Beerse, België • **NUMMERS VAN DE VERGUNNING:** VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN: EU/111/1714/001 • **AFLIEVERINGSWIJZE:** Geneesmiddel op medisch voorschrift • **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST:** 30/09/2012. Meer informatie is beschikbaar op verzoek.

Telefoon: 0800-747 73 73 • E-mail: janssen@jacnl.jnj.com • Website: www.janssennederland.nl

Janssen-Cilag B.V.

janssen

© Janssen-Cilag B.V. - September 2012 - 008524

Verkorte Productinformatie VOTRIENT®

Samenstelling: Votrient bevat per filmomhulde tablet pazopanib (als hydrochloride), overeenkomend met 200 of 400 mg pazopanib. Indicaties: pazopanib is geïndiceerd voor de eerste lijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom (RCC, Renal Cell Carcinoma) en voor patiënten die eerder een cytokinebehandeling hebben ondergaan voor het gevorderde stadium van de ziekte. **Dosering:** De behandeling met Votrient mag uitsluitend worden gestart door een arts met ervaring in de toediening van middelen tegen kanker. De aanbevolen dosering is 800 mg pazopanib eenmaal daags. Pazopanib moet worden ingenomen zonder voedsel, ten minste één uur voor of twee uur na een maaltijd. **Dosisaanpassingen:** Dosisaanpassingen moeten gebeuren met stapsgewijze verhogingen van 200 mg, gebaseerd op de individuele verdraagbaarheid om zo bijwerkingen te beheersen. De dosering pazopanib mag de 800 mg niet overschrijden. **Speciale patiëntengroepen:** Voor doseringen bij speciale patiëntengroepen wordt verwezen naar de volledige productinformatie. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor (één van) de hulpstof(fen) en een ernstig verminderde leverfunctie. **Waarschuwingen:** Er zijn gevallen van leverfalen (waaronder overlijden) gemeld tijdens het gebruik van pazopanib. De veiligheid en farmacokinetiek van pazopanib zijn niet volledig vastgesteld bij patiënten met een reeds bestaande verminderde leverfunctie. Pazopanib moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie en deze patiënten moeten nauwkeurig gecontroleerd worden. Voor aanpassing van doseringen bij patiënten met leverfunctiestoornissen wordt verwezen naar de volledige productinformatie. Serumvertesten moeten worden uitgevoerd voor het begin van de behandeling met pazopanib en ten minste eenmaal per vier weken gedurende de eerste vier maanden behandeling en op klinische indicatie. Na deze periode moet periodieke controle blijven plaatsvinden. De bloeddruk moet goed onder controle zijn voordat met de behandeling met pazopanib gestart wordt. Patiënten moeten regelmatig gecontroleerd worden op hypertensie en moeten, indien nodig, behandeld worden met een standaard antihypertensiebehandeling. Hypertensie treedt meestal vroeg op in de loop van de behandeling. De behandeling met pazopanib moet worden gestaakt als er een aanhoudende hoge bloeddruk is (140/90 mm Hg) of als er ernstige arteriële hypertensie is, die aanhoudt ondanks anti-hypertensiebehandeling en een verlaging van de pazopanibdosering. In klinische onderzoeken met pazopanib zijn QT-verlenging en torsade de pointes opgetreden. Pazopanib moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een geschiedenis van een QT-intervalverlenging, bij patiënten die antiarrhythmica of andere geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval kunnen verlengen en bij personen met een relevante, reeds bestaande hartziekte. Bij het gebruik van pazopanib wordt aanbevolen het elektrocardiogram zowel bij de start als periodiek te controleren en elektrolyten (bijvoorbeeld calcium, magnesium, kalium) binnen het normale bereik te houden. In klinische onderzoeken met pazopanib zijn myocardiinfarct, ischemische beroerte en TIA gemeld. Pazopanib moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die een verhoogd risico hebben op deze gebeurtenissen. De beslissing om te behandelen moet worden genomen na afweging van het voordeel/risico voor de individuele patiënt. In klinische onderzoeken met pazopanib zijn hemorragische gebeurtenissen gemeld. Pazopanib wordt niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van haemoptoe, cerebrale of klinisch significante gastro-intestinale (GI) hemorragie in de voorgaande zes maanden. Pazopanib moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een risico op GI-perforatie en -fistels. In klinische onderzoeken met pazopanib zijn gevallen van hypothyreoïdie gemeld. Er zijn gevallen van ernstige infecties (met of zonder neutropenie) gemeld, die in een aantal gevallen een dodelijke afloop hadden. Klinische onderzoeken naar pazopanib in combinatie met pemetrexed (niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC)) en lapatinib (baarmoederhalskanker) zijn voortijdig stopgezet in verband met zorgen over verhoogde toxiciteit en/of mortaliteit. Vanwege het risico op proteïnurie wordt aanbevolen aan de baseline en daarna periodiek een urineanalyse uit te voeren en patiënten moeten gecontroleerd worden op verergering van proteïnurie. Indien patiënten een graad 4 proteïnurie ontwikkelen, moet de behandeling met pazopanib worden gestaakt. **Interacties:** CYP3A4-remmers en -inductoren kunnen het pazopanib-metabolisme wijzigen. Gelijktijdig gebruik van CYP3A4-remmers dient te worden vermeden vanwege het risico op een verminderde pazopanib spiegel. Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers dient te worden vermeden vanwege het risico op verhoogde pazopanib spiegel. Tijdens de behandeling met pazopanib dient het drinken van grapefruit of eten van grapefruit te worden vermeden. Toediening van pazopanib samen met andere geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte, die substraten zijn van CYP3A4, dient te worden vermeden. De biobeschikbaarheid van pazopanib wordt door voedsel ongeveer verdubbeld. Het kan niet worden uitsloten dat pazopanib de farmacokinetiek van andere stoffen beïnvloedt. **Zwangerschap:** Er zijn niet voldoende gegevens bekend over het gebruik van pazopanib bij zwangere vrouwen. **Bijwerkingen:** Zeer vaak; afgenomen eetlust, dysgeusie, hypertensie, diarree, nausea, braken, buikpijn, haarklauveranderingen, vermoeidheid, verhoogd alanine-aminotransferase, verhoogd aspartaataminotransferase. Vaak; trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, hypothyreoïdie, hypofosfatemie, hoofdpijn, duizeligheid, lethargie, paresthesie, opvliegers, blozen, hemorragie, hypertensieve crisis, bloedneus, dystonie, dyspepsie, stomatitis, flatulentie, abdominale distensie, afwijkende leverfunctie, hyperbilirubinemie, huiduitslag (rash), alopecia, palmo-plantair erythrodermiesyndroom, huid hyperpigmentatie, erythem, pruritus, huidpigmentatie, droge huid, hyperhidrose, myalgie, spierspasmen, proteïnurie, asthenie, slijmvliesontsteking, oedeem, borstpijn, gewichtstoename, verhoogd, bloedcreatinine, verhoogd bloedbilirubine, afgenomen aantal witte bloedcellen, verhoogd lipase, verhoogde bloeddruk, toegenomen thyroïd-stimulerend hormoon in het bloed, toegenomen gamma-glutamyltransferase, verhoogde leverenzymen. Soms; hypomagnesiëmie, perifere sensorische neuropathie, hypo-esthesie, TIA, cerebrovasculair accident, ischemische beroerte, wimperverkleuring, bradycardie, hartstislunctie, myocardiinfarct, myocardischemie, longembolie, haemoptysis, longbloeding, moduleratie, frequente stoelgang, gastro-intestinale bloeding, rectale bloeding, coloperforatie, mondbleeding, enterocutane fistels, bloedbraken, bloederige feces, hemorroidale bloeding, ileumperforatie, melena, oesofagusheemorrhagie, pancreatitis, peritonitis, retroperitoneale hemorragie, bloeding in het bovenste deel van het maagdar kanaal, hepatotoxiciteit, gelucht, leverfalen, hepatitis, fotosensibiliseringsreactie, huidexfoliatie, vasculaire rash, gegeneraliseerd pruritus, papulaire rash, plantair erythem, erythematuze rash, gegeneraliseerde rash, vlekkelijke rash, pruritis rash, bloeding aan de urinewegen, menorrhagie, metrorragie, vaginale bloeding, slijmvliesaandoening, aspartaat-aminotransferase, verhoogd bloeddruk, verlengd QT-interval op het elektrocardiogram, verhoogd bloedamylase, verlaagd bloedglucose, alanine-aminotransferase, transaminasen verhoogd, diastolische bloeddruk verhoogd, abnormale schildklierfunctie, systolische bloeddruk verhoogd, abnormale leverfunctietest. Infecties (met of zonder neutropenie). **Verpakking:** Elke verpakking van Votrient® in polyethyleen flessen met hoge dichtheid (HDPE) met een kindveilige polypropyleen deksel bevat 30 (200 mg) of 60 (400 mg) tabletten. EU/1/10/628/001, EU/1/10/628/004. **Aflevering en prijs:** Votrient wordt volledig vergoed, U.R. en voor de prijs zie G-standaard. Dit geneesmiddel is geregistreerd onder zogenaamde "voordeelrijke toelating". **Voor medische vragen over dit product belt u met het Medical Customer Support Center, tel. (030) 6936123.** Voor de volledige productinformatie zie de geregistreerde Samenvatting van de Productkenmerken (oktober 2011). Verkorte Productinformatie (januari 2012) GlaxoSmithKline BV, Huis te Heidedweg 62, 3705 LZ Zeist.

Referenties: 1. Votrient, Samenvatting van de Productkenmerken 2011. 2. VIKC Niercelcarcinoom Landelijke richtlijn, www.oncoline.nl/niercelcarcinoom Geraadpleegd op dd. 27 feb 2012. 3. Sternberg CN, et al. Pazopanib in locally advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized Phase III trial. J Clin Oncol 2010; 28: 1061-1068.



GlaxoSmithKline
www.gsk.nl

jan 2012-138



AFINITOR® 5 mg en 10 mg tabletten

Samenstelling: Tabletten met 5 mg of 10 mg everolimus. **Indicaties:** Hormoonreceptor-positieve gevorderde borstkanker. Afinitor is geïndiceerd voor de behandeling van hormoonreceptor-positieve, HER2/neu-negatieve gevorderde borstkanker, in combinatie met exemestaan, bij postmenopauzale vrouwen zonder symptomatische viscerale ziekte na recidief of progressie volgend op een niet-steroïde aromataserepressor. **Neuro-endocriene tumoren van pancreatische oorsprong.** Afinitor is geïndiceerd voor de behandeling van inoperabele of gemetastaseerde, goed of matig gedifferentieerde neuro-endocriene tumoren van pancreatische oorsprong bij volwassenen met progressieve ziekte. **Niercelcarcinoom.** Afinitor is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom, bij wie de ziekte progressief is geworden tijdens of na behandeling met "VEGF-targeted" therapie. **Farmacotherapeutische groep:** Proteïnekinaseremmers. **Dosering:** De aanbevolen dosis is eenmaal daags 10 mg everolimus. De behandeling dient te worden voortgezet zolang een klinisch voordeel wordt waargenomen of totdat onaanvaardbare toxiciteit optreedt. Behandeling van ernstige en/of onverdraagbare vermoedelijke bijwerkingen kan dosiswijzigingen noodzakelijk maken. De dosis kan worden verlaagd of tijdelijk worden gestaakt gevolgd door herstart met 5 mg per dag. Als dosisverlaging nodig is, is de voorgestelde dosis 5 mg per dag. Als een dosis wordt gemist, dient de patiënt geen aanvullende dosis te nemen, maar de gebruikelijke voorgeschreven volgende dosis. **Speciale populaties:** De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen van 0 tot 18 jaar is niet vastgesteld. Bij ouderen (≥65 jaar) en patiënten met nierfunctiestoornissen is dosisaanpassing niet nodig. Bij matige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh klasse B), dient de dosis te worden verlaagd naar 5 mg per dag. Afinitor dient niet te worden gebruikt bij ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh klasse C). **Wijze van toediening:** Eenmaal daags oraal toedienen, elke dag op hetzelfde tijdstip, consequent met of zonder voedsel. Afinitor-tabletten dienen in hun geheel te worden doorslesikt met een glas water. De tabletten mogen niet worden finge-kauwd of finge-malen. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel, voor andere rapamycinderivaten of voor één van de hulpstoffen. **Waarschuwingen:** Niet-infectieuze pneumonitis komt zeer vaak voor. Bij weinig of geen symptomen, mag de behandeling worden voortgezet zonder dosisaanpassingen. Als de symptomen matig zijn, dient onderbreking van de behandeling te worden overwogen. Bij ernstige symptomen dient de behandeling te worden gestaakt. Behandeling met Afinitor kan worden herstart met 5 mg per dag. Afinitor heeft immunosuppressieve eigenschappen en kan de patiënt vatbaar maken voor infecties. Reeds bestaande infecties dienen adequaat te worden behandeld en volledig verdwenen te zijn vóór de start van de behandeling. Als een diagnose van een invasieve systemische schimmelinfectie is gesteld, dient Afinitor onmiddellijk en blijvend te worden gestaakt en dient de patiënt te worden behandeld met een geschikte antischimmelbehandeling. Veiligheid en werkzaamheid van Afinitor bij patiënten met carcinoïd tumoren zijn niet vastgesteld. Overgevoeligheidsreacties en orale ulceraties zijn waargenomen. Aanbevolen wordt om de nierfunctie, bloedglucose en lipiden en hematologische parameters vóór de start van de behandeling en daarna regelmatig te controleren. Gevallen van nierfalen (waaronder acuut nierfalen), sommige met fatale afloop, zijn waargenomen. Vooral bij patiënten met bijkomende risicofactoren die de nierfunctie verder kunnen verslechteren, moet de nierfunctie worden gecontroleerd. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Afinitor kan een verstoorde wondgenezing geven en daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik in de perioperatieve periode. Niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken terwijl ze Afinitor krijgen en tot 8 weken na het beëindigen van de behandeling. Vrouwen die Afinitor gebruiken dienen geen borstvoeding te geven. Secundaire amenorroe en een geassocieerde onevenwichtige verdeling van LH/SH werd waargenomen bij vrouwelijke patiënten. Op basis van niet-klinische bevindingen kan de vruchtbaarheid bij de man aangetast worden door behandeling met everolimus. **Interacties:** Gelijktijdige toediening met remmers en inductoren van CYP3A4 en/of de multidrug efflux pomp P-glycoproteïne dient te worden vermeden. Men dient voorzichtig te zijn bij het gebruik in combinatie met oraal toegediende CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische index. De immunrespons op vaccinaties kan worden beïnvloed en daarom kan vaccinatie minder werkzaam zijn tijdens de behandeling. Het gebruik van levende vaccins dient tijdens de behandeling te worden vermeden. **Bijwerkingen:** Zeer vaak voorkomend: infecties, anemie, trombocytopenie, hyperglykemie, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, anorexia, dysgeusie, hoofdpijn, pneumonitis, dyspneu, bloedneus, hoesten, stomatitis, diarree, slijmvliesontsteking, braken, nausea, rash, droge huid, pruritis, nagelafwijkingen, vermoeidheid, asthenie, perifeer oedeem, pyrexie, verlaagd gewicht. Vaak voorkomend: leukopenie, lymfopenie, neutropenie, diabetes mellitus, hypofosfatemie, hypokaliëmie, hyperlipidemie, hypocalciëmie, dehydratie, insomnie, conjunctivitis, ooglidoeдем, hypertensie, bloeding, longembolie, hemoptyse, nierfalen (inclusief acuut nierfalen), proteinurie, droge mond, buikpijn, orale pijn, dysfagie, dyspepsie, verhoogd alanine-aminotransferase, verhoogd aspartaat-aminotransferase verhoogd, palmo/plantair erythrodermiesyndroom, erytheem, huidexfoliatie, acneiforme dermatitis, onychoclasis, huidlaesies, milde alopecia, artralgie, verhoogd creatinine, borstkaspijn. Soms voorkomend: zuivere rode bloedcelplasie, agesusie, blozen, diepe veneuze trombose, acute respiratoire-distress syndroom, congestief hartfalen, angio-oedeem en verstoorde wondgenezing. Everolimus werd in klinische studies geassocieerd met hepatitis B reactivatie. Raadpleeg voor een compleet overzicht van de bijwerkingen de samenvatting van de productkenmerken. **Afleverstatus:** U.R. **Verpakking en Prijs:** Zie Z-Index. **Vergoeding:** Vergoedingsaanvraag is ingediend. **Datering SmPC:** juli 2012. Raadpleeg voor meer informatie de geregistreerde samenvatting van de productkenmerken (SPC). De SPC is te verkrijgen bij Novartis Pharma B.V., Postbus 241, 6800 LZ Arnhem, 026-3782555, of via www.novartis oncology.nl.

Voor meer informatie over het early access program kunt u contact opnemen met de medische informatiedienst van Novartis Oncology (026 378 2555/mid-oncology.nlar@novartis.com)

Referentie: 1. Baselga et al, NEJM 2012; 366:520-529. 2. SmPC Afinitor juli 2012.

Referenties: 1. SmPC Instanyl® 50, 100, 200 µg/dosis 2. Christrup LL et al. Pharmacokinetics, efficacy, and tolerability of fentanyl following intranasal versus intravenous administration in adults undergoing third-molar extraction: a randomized, double-blind, double-dummy, two-way, crossover study. Clin Ther 2008;30: 469-481 3. Kress HG et al. Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 to 200 µg for breakthrough pain in patients with cancer: a phase II, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial with a 10-month, open-label extension treatment period. Clin Ther 2009;31 4. Mercadante S et al. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain – an open-label, randomised, crossover trial. Curr Med Res Opin 009;25(11):2805-2815.



Instanyl 50 microgram/dosis neusspray, oplossing. Instanyl 100 microgram/dosis neusspray, oplossing. Instanyl 200 microgram/dosis neusspray, oplossing. Instanyl 50 microgram neusspray, oplossing in verpakking voor eenmalig gebruik. Instanyl 100 microgram neusspray, oplossing in verpakking voor eenmalig gebruik. Instanyl 200 microgram neusspray, oplossing in verpakking voor eenmalig gebruik. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling: 1 dosis (100 microliter) bevat fentanylcitraat overeenkomend met respectievelijk 50, 100 en 200 microgram fentanyl. **Farmaceutische vorm:** Neusspray, oplossing. Helder, kleurloze oplossing. **Therapeutische indicaties:** Instanyl is geïndiceerd voor de behandeling van doorbraakpijn bij volwassenen die al een onderhoudsbehandeling met opioïden ontvangen tegen chronische kankerpijn. Doorbraakpijn is een tijdelijke exacerbatie van pijn die optreedt bovenop een bestaande, aanhoudende pijn die reeds onder controle is. Patiënten die een onderhoudsbehandeling met opioïden ontvangen, gebruiken minstens 60 mg orale morfine per dag, minstens 25 microgram transdermale fentanyl per uur, minstens 30 mg oxycodon per dag, minstens 8 mg orale hydromorfon per dag of een equianalgetische dosis van een ander opioïd gedurende één week of langer. **Dosering en wijze van toediening:** De behandeling dient te worden ingesteld door en onder toezicht te blijven van een arts met ervaring in de behandeling van kankerpatiënten met opioïden. De neusspray in verpakking voor eenmalig gebruik bevat slechts één dosis en mag niet van te voren worden getest. Voor verdere informatie, zie de volledige IB-tekst. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Gebruik bij opioïd-naïve patiënten. Ernstige respiratoire depressie of ernstige obstructieve longaandoeningen. Eerdere faciale radiotherapie. Terugnkerende epistaxisaanvallen. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Zoals bij alle krachtige opioïden kan er klinisch significante respiratoire depressie optreden bij gebruik van fentanyl en moeten patiënten geobserveerd worden op deze effecten. Patiënten met pijn die een chronische opioïdbehandeling ontvangen, ontwikkelen een tolerantie voor respiratoire depressie en dus is het risico op respiratoire depressie bij deze patiënten lager. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken kan het risico op respiratoire depressie verhogen. Bij patiënten met chronische obstructieve longaandoeningen kan fentanyl ernstigere bijwerkingen hebben. Bij deze patiënten kunnen opioïden de ademhalingsprikkel onderdrukken en de weerstand van de luchtwegen verhogen. Fentanyl dient met zorg te worden toegediend aan patiënten met matige tot ernstige lever- of nierfunctiestoornissen. De invloed van lever- en nierfunctiestoornissen op de farmacokinetiek van Instanyl is niet geëvalueerd; wanneer fentanyl echter intraveneus wordt toegediend, is de klaring gewijzigd als gevolg van lever- en nierfunctiestoornissen, veroorzaakt door veranderingen in metabole klaring en plasma-eiwitten. Fentanyl dient met zorg te worden gebruikt bij patiënten met tekenen van een verhoogde intracraniale druk, een verminderd bewustzijn of coma. Instanyl dient met zorg te worden gebruikt bij patiënten met een hersentumor of hoofdletsel. Fentanyl kan bradycardie veroorzaken. Fentanyl dient daarom met zorg te worden toegediend aan patiënten met bradyaritmie. Opioïden kunnen hypotonie veroorzaken, vooral bij patiënten met hypovolemie. Instanyl dient daarom met zorg te worden gebruikt bij patiënten met hypotonie en/of hypovolemie. Als de patiënt herhaalde episodes van epistaxis of nasaal ongemak ervaart bij het gebruik van Instanyl, dient een andere toedieningsvorm voor de behandeling van doorbraakpijn overwogen te worden. De totale blootstelling aan fentanyl bij personen met een verkoudheid, zonder eerdere behandeling met een nasale vasoconstrictor, is vergelijkbaar met die bij gezonde personen. Tolerantie en lichamelijke en/of psychische afhankelijkheid kan optreden na herhaald gebruik van opioïden zoals fentanyl. Iatrogene verslaving na therapeutisch gebruik van opioïden komt echter zelden voor bij de behandeling van kankergerelateerde pijn. Ontwenningssymptomen kunnen optreden door de toediening van stoffen met opioïd-antagonistische activiteit, bijv. naloxon, of door analgetica met een gecombineerde agonistische en antagonistische werking (bijv. pentazocine, butorfanol, buprenorfine, nalbupine). Wanneer de behandeling met Instanyl wordt gestart, dienen andere toedieningsvormen overwogen te worden voor gelijktijdige behandeling van samenlopende ziektes die via de neus kunnen worden behandeld. **Bijwerkingen:** Met het gebruik van Instanyl kunnen typische opioïd-gerelateerde bijwerkingen worden verwacht. Vaak zullen na voortgezet gebruik van het geneesmiddel de meeste van deze bijwerkingen verdwijnen of in intensiteit afnemen. De meest ernstige bijwerkingen zijn respiratoire depressie (mogelijk leidend tot apneu of ademstilstand), circulatoire depressie, hypotensie en shock. Alle patiënten dienen nauwlettend te worden geobserveerd op deze bijwerkingen. De volgende categorieën worden gebruikt om de bijwerkingen volgens frequentie van voorkomen te rangschikken: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($> 1/100$ en $< 1/10$); soms ($> 1/1.000$ en $< 1/100$); zelden ($> 1/10.000$ en $< 1/1.000$); en zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan niet met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Psychische stoornissen: Soms: afhankelijkheid, insomnie. Niet bekend: hallucinaties. Zenuwstelselaandoeningen: Vaak: somnolentie, duizeligheid, hoofdpijn. Soms: sedatie, myoclonus, paresthesie, dysesthesie, dysgeusie. Evenwichtsorgaan- en oorandoeningen: Vaak: vertigo. Soms: kinesiësis. Hartaandoeningen: Soms: hypotensie. Bloedvataandoeningen: Vaak: blozen, opvliegers. Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumandoeningen: Vaak: keelirritatie. Soms: respiratoire depressie, epistaxis, neuszeur, rhinorhea. Maagdarmsstelselaandoeningen: Vaak: misselijkheid, braken. Soms: constipatie, stomatitis, droge mond. Huid- en onderhuidaandoeningen: Vaak: hyperhidrose. Soms: pijnlijke huid, pruritus. Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: Soms: pyrexie. **Overige informatie:** Farmacotherapeutische groep: analgetica; opioïden. ATC-code: N02AB03. Kanalisatie: UR. Registratiehouder: Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, DK-4000 Roskilde, Denemarken. Volledige informatie is verkrijgbaar via de lokale vertegenwoordiger in Nederland: Takeda Nederland bv, Hoofddorp. In het Register ingeschreven onder EU/1/09/531/001-009 (verpakking met meerdere doses; in Nederland zijn verpakkingen met 10 en 40 doses beschikbaar) en EU/1/09/531/010-021 (verpakking voor eenmalig gebruik; in Nederland is een verpakking met 6 neussprays voor eenmalig gebruik beschikbaar. Alleen voor ziekenhuizen).

Voor ondersteunend educatief materiaal, zie www.instanyl.nl (6 augustus 2012)



Verkorte product informatie Erbitux®

Samenstelling en farmaceutische vorm: 1 ml oplossing voor infusie bevat 5 mg cetuximab. Cetuximab is een chimerisch monoklonaal IgG1 antilichaam.

Indicatie: De behandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactor receptor (EGFR)-expressie en het wild-type KRAS-gen, in combinatie met chemotherapie op basis van irinotecan of FOLFFOX4, als monotherapie bij patiënten bij wie behandeling op basis van oxaliplatine en irinotecan heeft gefaald en die irinotecan niet verdragen. Erbitux is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied in combinatie met bestralingstherapie bij een lokaal gevorderde ziekte, in combinatie met op platina gebaseerde chemotherapie bij een recidiverende en/of gemetastaseerde ziekte. **Contra-indicaties:** patiënten met bekende ernstige (graad 3 of 4) overgevoeligheidsreacties op cetuximab. Voor aanvang van de combinatiebehandeling moet rekening gehouden worden met de contra-indicaties van gelijktijdig gebruikte chemotherapeutische middelen of bestralingstherapie. **Waarschuwingen:** Infusie gerelateerde reacties: Als de patiënt een lichte of matige overgevoeligheidsreactie ervaart, kan de infusiesnelheid verlaagd worden. Het wordt aanbevolen om deze lagere infusiesnelheid aan te houden bij alle volgende infusies. Ernstige overgevoeligheidsreacties zijn gemeld bij patiënten die met cetuximab behandeld worden. Het optreden van een ernstige overgevoeligheidsreactie vereist een onmiddellijke en permanente beëindiging van de behandeling met cetuximab en kan een spoedbehandeling noodzakelijk maken. Ademhalingsstelselaandoeningen: Er zijn individuele gevallen van interstitiële longaandoeningen met een onbekend causaal verband tot cetuximab gemeld. Indien interstitiële longziekte wordt gediagnosticeerd, moet het gebruik van cetuximab worden gestaakt en de patiënt op passende wijze worden behandeld. **Huidreacties:** Als een patiënt ernstige huidreacties (≥ graad 3; NCI-CTC) ervaart, moet de behandeling met cetuximab onderbroken worden. Als de ernstige huidreactie zich voor het eerst voordoet, kan de behandeling zonder doseringsverandering worden hervat. Indien ernstige huidreacties voor de tweede en derde keer optreden, moet de behandeling met cetuximab opnieuw onderbroken worden. De behandeling mag dan alleen worden hervat met een lagere dosis, als de reactie is afgenomen tot graad 2. Als zich ernstige huidreacties voor de vierde keer voordoen of niet afnemen tot graad 2 tijdens de onderbreking van de behandeling, is permanente beëindiging van de behandeling met cetuximab vereist. **Elektrolytstoornissen:** Progressief afnemende serum-magnesiumspiegels treden vaak op en kunnen tot ernstige hypomagnesiëmie leiden. Hypomagnesiëmie is reversibel na het stoppen met cetuximab. Daarnaast kan hypokaliëmie ontstaan als gevolg van diarree. Hypocalciëmie kan ook optreden; met name in combinatie met op platina gebaseerde chemotherapie kan de incidentie van ernstige hypocalciëmie verhoogd zijn. Het wordt aanbevolen om de elektrolytenspiegels in het serum te bepalen vóór aanvang van en regelmatig tijdens de behandeling met cetuximab. Indien nodig wordt aanvulling van elektrolyten aanbevolen. **Neutropenie en gerelateerde complicaties door infecties:** Patiënten die cetuximab in combinatie met op platina gebaseerde chemotherapie ontvangen, hebben een verhoogd risico op ernstige neutropenie die kan leiden tot latere complicaties door infecties zoals febrile neutropenie, pneumonie of sepsis. Zorgvuldige controle wordt aanbevolen voor deze patiënten, in het bijzonder voor patiënten met last van huidafzettingen, mucositis of diarree die het op treden van infecties kunnen begunstigen. Hart- en vaat-aandoeningen: Er is een verhoogde frequentie van ernstige en soms fatale cardiovasculaire voorvallen en van na de eerste behandeling optredende overlijdensgevallen waargenomen bij de behandeling van niet-kleincellige longkanker, plaveiselcelcarcinoom in hoofd en hals en colorectaal carcinoom. In enkele onderzoeken is een verband waargenomen met een leeftijd ≥ 65 jaar of prestatiestatus. Wanneer cetuximab wordt voorgeschreven, dient rekening te worden gehouden met de cardiovasculaire status en de prestatiestatus van de patiënt en gelijktijdige toediening van cardiotoxische verbindingen zoals fluoropyrimidines. Patiënten met colorectale tumoren met KRAS-mutaties: Cetuximab mag niet worden gebruikt bij de behandeling van patiënten met colorectale kanker die tumoren met KRAS-mutaties of tumoren met onbekende KRAS-status hebben. De resultaten van klinische onderzoeken laten een negatieve balans zien van de voordelen en de risico's in tumoren met KRAS-mutaties. In het bijzonder werden bij deze patiënten negatieve effecten gezien op de progressievrije overleving en de totale overlevingstijd bij gebruik als aanvullende behandeling bij FOLFFOX4. Vergelijkbare bevindingen zijn gemeld bij gebruik van cetuximab als aanvullende behandeling bij XELOX in combinatie met bevacizumab. **Speciale populaties:** Tot op heden zijn alleen patiënten met een voldoende nier- en leverfunctie onderzocht. Cetuximab is niet onderzocht bij patiënten met één of meer van de volgende laboratoriumparameters: hemoglobine < 9 g/dl, leukocyten < 3000/mm³, absoluut aantal neutrofielen < 1500/mm³, bloedplaatjes < 100000/mm³. De veiligheid en werkzaamheid van cetuximab bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er is beperkte ervaring met het gebruik van cetuximab in combinatie met bestralingstherapie bij colorectale kanker. **Interacties:** In combinatie met op platina gebaseerde chemotherapie kan de incidentie van ernstige leukopenie of ernstige neutropenie verhoogd zijn, wat dus kan leiden tot een hoger percentage complicaties door infecties, zoals febrile neutropenie, pneumonie en sepsis, vergeleken met alleen op platina gebaseerde chemotherapie. In combinatie met via infuus toegediend fluoropyrimidines traden zowel cardiale ischemie, waaronder myocardiinfarct en congestief hartfalen, als het hand-voetsyndroom vaker op dan bij infusies met alleen fluoropyrimidines. In combinatie met capecitabine en oxaliplatine (XELOX) kan de incidentie van ernstige diarree verhoogd zijn. Zwangerschap en borstvoeding: Niet gebruiken tenzij strikt noodzakelijk. **Rijvaardigheid:** Het wordt aangeraden om niet te rijden bij symptomen die de concentratie of het reactievermogen beïnvloeden. **Belangrijkste bijwerkingen:** overgevoeligheidsreacties (bronchospasmen, urticaria, en/of hypotensie, dyspneu), milde tot matige stijging van leverenzymwaarden, huidreacties (met name acné-achtige uitslagen). Mogelijk hypomagnesiëmie. Als u symptomen opmerkt zoals het ontstaan of erger worden van ademhalingsproblemen, praat daar dan onmiddellijk over met een arts. **Dosering:** Erbitux moet worden toegediend onder de supervisie van een arts die ervaring heeft met het gebruik van anti-neoplastische geneesmiddelen. Voorafgaand aan de eerste behandeling moeten patiënten premedicatie met een antihistamine en een corticosteroid ontvangen. Erbitux wordt eenmaal per week toegediend. De allereerste dosis is 400 mg cetuximab per m² lichaamsoppervlak. Alle volgende wekelijkse doseringen zijn elk 250 mg/m². **Bewaring/houdbaarheid:** Bewaren bij 2 °C-8 °C (in de koelkast). Na opening is Erbitux bedoeld voor onmiddellijk gebruik.

Overige informatie: injectieflacon met 20 en 100 ml; kanalisatie: UR. Erbitux is geregistreerd onder nummer EU/1/04/281/002 en 005, laatste aanpassing oktober 2011. Volledige informatie op aanvraag beschikbaar bij Merck BV, Postbus 75768, 1118 ZX SCHIPHOL. 2012-07-028-ONC

Merck Serono
Living science. Transforming lives

MERCK

1. SMPC tekst Erbitux® 2. Folprecht G, et al. Lancet Oncol 2010;11:38-47 3. Garufi C, et al. Br J Cancer 2010;103(10):1542-7 4. Köhne C-H, et al. ASCO Annual Meeting 2011; Abstract No: 3576

ERBITUX
CETUXIMAB
See the difference




Votrient[®]
pazopanib

Voor de 1^e lijns behandeling van gevorderd niercelcarcinoom¹:

- Hiervoor opgenomen in de VIKC richtlijn Niercelcarcinoom (2.0)²
- Verlengt bij deze patiënten significant de Progressie Vrije Overleving tot 11,1 maanden vergeleken met 2,8 maanden bij placebo^{*3}
- Heeft een lage incidentie van graad 3 of 4 bijwerkingen inclusief vermoeidheid, hand-voet syndroom en mucositis/stomatitis³
- Behoudt bij patiënten de health-related quality of life³
- Volledig vergoed

* Gehele studiepopulatie, incl cytokine voorbehandelde patiënten; PFS van 9,2 maanden vs 4,2 maanden

Vertraagt effectief de progressie van gevorderd niercelcarcinoom¹


Votrient[®]
pazopanib

Dit is wat goed nieuws voor uw patiënt betekent



Vergroot de kans op genezing* met de
combinatie Erbitux® en chemotherapie
als 1^{ste} lijnsbehandeling bij mCRC KRAS^{WT} ** 1-4



ERBITUX®
CETUXIMAB

See the difference

MerckSerono
Living science, transforming lives



* 5 jaars overleving

** met metastasen beperkt tot de lever 1-4